

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Alteraciones del metabolismo calcio-fósforo y osteodistrofia renal en pacientes con insuficiencia renal crónica : influencia del tratamiento con hemodiálisis, derivados 1 alfa hidroxilados de la vitamina D, paratiroidectomía y trasplante renal

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

José Luño Fernández

Madrid, 2015

R-36-598

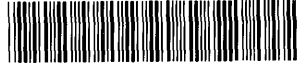
TA 1158

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5312150732

ALTERACIONES DEL METABOLISMO CALCIO-FOSFORO Y OSTEODIS-
TROFIA RENAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRO-
NICA. Influencia del tratamiento con hemodiálisis, de-
rivados 1 alfa hidroxilados de la vitamina D, parati-
roidectomía y trasplante renal.

Trabajo presentado para optar al
grado de Doctor en Medicina y Ciru-
gía por José Luño Fernández, bajo la
dirección del Dr. D. Fernando Valde-
rrábano Quintana y el patrocinio del
profesor Dr. D. Amador Schüller Pé-
rez.

1.981

DEDICATORIA:

- A mi mujer, sin cuya colaboración científica no hubiera sido posible la realización de esta tesis.
- A mis padres.
- A los enfermos renales.

A G R A D E C I M I E N T O

Al Dr. Valderrábano Quintana y al Profesor Schü
ller Pérez, por su orientación, ayuda y estímulo -
en el desarrollo de esta Tesis.

A la Dr^a García de Vimuesa, mi mujer, por su co
laboración y estímulo.

Al Dr. García Almansa y a la Sección de Radioinmu
noanálisis del Hospital Provincial de Madrid, por su
colaboración en la determinación de hormona paratiroi
dea.

A todos los compañeros del Servicio de Nefrología
del Hospital Provincial de Madrid.

A Isabel Luño y a M^a Carmen Losada, por su traba
jo de mecanografía y encuadernación del manuscrito.

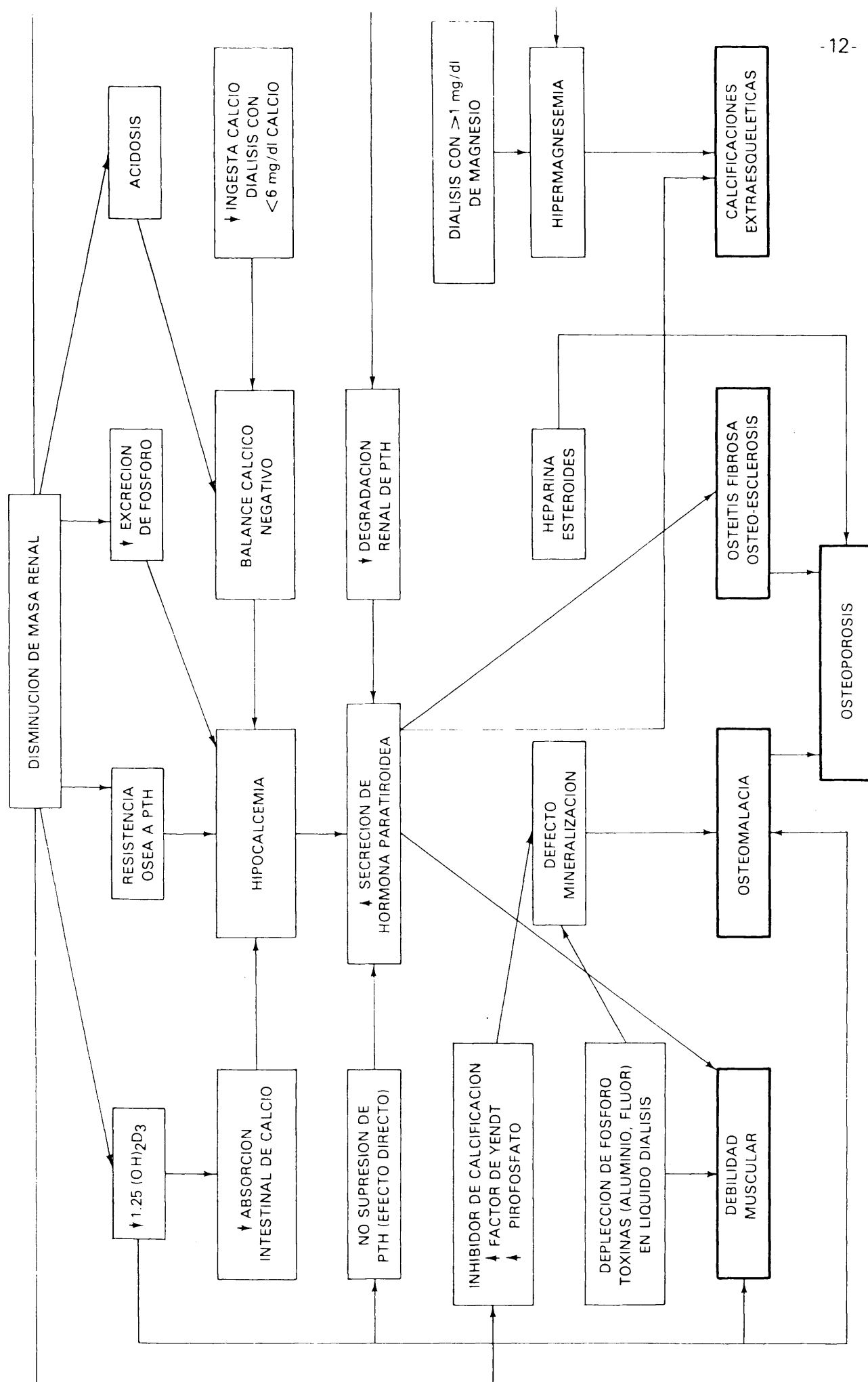
INDICE

<u>CONCEPTO</u>	<u>PAG.</u>
1. INTRODUCCION.....	11
1.1 Patogénesis de la osteodistrofia re- nal.....	13
1.1.1 Hiperparatiroidismo secundario.	14
1.1.2 Osteomalacia.....	20
1.2 Manifestaciones clínicas de la osteo- distrofia renal.....	24
1.3 Alteraciones radiológicas de la osteo distrofia renal.....	29
1.4 Alteraciones del metabolismo calcio - fosforo en los pacientes en hemodiál sis periódica.....	39
1.5 Evolución de la osteodistrofia des- pués del trasplante renal.....	43
1.6 Prevención y tratamiento de la osteo- distrofia renal.....	47
2. JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL TRABA- JO.....	51
3. MATERIAL Y METODOS.....	58
3.1 Pacientes en hemodiálisis.....	60
3.1.1 Pauta de tratamiento con metabo litos de la vitamina D (1 alfa- OH-D ₃).....	62
3.1.2 Pacientes que requirieron para- tiroidectomía.....	63

<u>CONCEPTO</u>	<u>PAG.</u>
3.2 Pacientes con trasplante renal funcio nante.....	65
3.2.1 Estudio de la función paratiroi dea en pacientes trasplantados.	66
3.3 Análisis estadísticos.....	67
4. RESULTADOS.....	68
4.1 Enfermedad ósea en hemodiálisis: co- rrelación clínica, bioquímica y radio lógica.....	69
4.2 Evolución de la osteodistrofia renal en hemodiálisis.....	88
4.3 Efecto del tratamiento con 1 alfa-OH- D ₃	91
4.4 Efecto de la paratiroidectomía.....	98
4.5 Efecto del trasplante renal.....	112
4.5.1 Evolución de las lesiones radio lógicas óseas.....	112
4.5.2 Evolución bioquímica del hiper- paratiroidismo urémico después del trasplante renal.....	113
5. DISCUSION.....	125
5.1 Osteodistrofia renal en hemodiálisis.	126
5.2 Progresión del hiperparatiroidismo en hemodiálisis.....	131
5.3 Tratamiento con 1 alfa OH-D ₃ de la os teodistrofia renal en hemodiálisis...	134

<u>CONCEPTO</u>	<u>PAG.</u>
5.4 Paratiroidectomía como tratamiento del hiperparatiroidismo en hemodiálisis.....	138
5.5 Trasplante renal.....	144
6. RESUMEN Y CONCLUSIONES.....	152
7. BIBLIOGRAFIA.....	168

I N T R O D U C C I O N



I N T R O D U C C I O N

1. INTRODUCCION

La asociación entre enfermedad renal, alteraciones óseas e hiperplasia de las glándulas paratiroides, es conocida desde hace varias décadas (1-4). Los estudios de Stambury y Lumb (5,6) y de Dent (7) iniciaron una extensa investigación en la patogénesis de los procesos básicos que conducen a los trastornos del metabolismo de los iones divalentes, función paratiroidea, metabolismo de la vitamina D y metabolismo óseo en los pacientes con insuficiencia renal crónica.

Al hablar de las alteraciones óseas asociadas a la insuficiencia renal crónica, utilizaremos el término de "Osteodistrofia renal" en sentido genérico para incluir todas las anormalidades esqueléticas que ocurren en la uremia, y que resultan de la asociación de varios componentes: osteitis fibrosa, osteomalacia, osteoporosis y osteoesclerosis.

1.1. PATOGENESIS DE LA OSTEODISTROFIA RENAL

La osteodistrofia renal resulta fundamentalmente, de la asociación de osteitis fibrosa y osteomalacia. La osteitis fibrosa se caracteriza por un aumento de la osteolisis osteocítica y osteoclástica, junto a una fibrosis ósea medular inducida por una hiperproducción de hormona paratiroidea (PTH). La osteomalacia aparece como consecuencia de un defec-

to en la mineralización ósea y se manifiesta histológicamente por aumento del volumen osteoide y disminución del frente de calcificación. Las lesiones de osteitis fibrosa son más frecuentes y la incidencia de osteomalacia suele ser baja en la mayor de las series publicadas (8-12).

La osteoesclerosis puede ser, también, consecuencia del hiperparatiroidismo y es debida a un exceso de hueso amorfo, sin distribución lamelar y que se mineraliza fácilmente sin el concurso de la vitamina D, resultando un hueso de características mecánicas inferiores a las del hueso normal y por tanto frágil. La presencia de osteoporosis es casi constante en la insuficiencia renal crónica y representa una disminución de la masa ósea total.

1.1.1. Hiperparatiroidismo secundario

La hiperplasia de las glándulas paratiroides y la hipersecreción de PTH constituyen el primer factor en la génesis de la osteodistrofia renal (6). Este aumento en la secreción de PTH aparece en fases tempranas de la insuficiencia renal (13,14). La disminución de los niveles de calcio iónico de la sangre constituye el principal mecanismo responsable de la hipersecreción de hormona paratiroidea y de la consecuente hiperplasia glandular (15). Varios son los factores que contribuyen a esta hipocalcemia (Figura 1): el déficit en la excreción renal de fósforo, alteraciones en el metabolismo de la vitamina D, resistencia esquelética a la acción calcemiente de la PTH y la disminución en la degradación fisiológica de la PTH, condicionada por la disminución de la masa renal.

Déficit en la excreción renal de fósforo

Slatopolsky y Bricker (16-18) han hecho hincapié en el papel predominante de la retención de fósforo en la patogenesis del hiperparatiroidismo secundario urémico. Estos autores propugnan que la progresión de la osteodistrofia renal conlleva una disminución en la excreción renal de fósforo y consecuentemente una elevación de sus niveles séricos, difícilmente detectable en fases tempranas de la enfermedad renal. Esta hiperfosfatemia produciría una disminución en el calcio iónico sanguíneo, que a su vez estimularía la secreción de PTH, con lo que se consigue, a través del efecto fosfatúrico de la PTH, normalizar los niveles de calcio y fósforo, pero a espensas de una hiperproducción de PTH.

El papel de la hiperfosfatemia en la estimulación paratiroidea, está claramente establecido, tanto en el perro (19) como en el hombre (20), sin embargo, Rutherford (19) ha demostrado que la reducción proporcional de la ingesta de fósforo, en relación con la disminución en el filtrado glomerular, previene el hiperparatiroidismo secundario en perros únicamente durante un año y que posteriormente, es necesaria la administración de vitamina D₃ para evitar la progresión del hiperparatiroidismo. Por otra parte, la hipótesis Trade-off de Bricker y Slatopolsky sola, no puede explicar la iniciación del hiperparatiroidismo en la insuficiencia renal precoz. De hecho, el calcio y fósforo séricos están ambos discretamente disminuidos en los pacientes con insuficiencia renal moderada (21), datos, estos, que son inconsistentes con esta teoría. Únicamente se evidencia

hiperfosfatemia manifiesta en los pacientes en los que el filtrado glomerular desciende al 25% de los valores normales (15) y, evidentemente, esta hiperfosfatemia contribuirá al desarrollo de hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario.

Alteraciones en el metabolismo de la vitamina D.

Desde los trabajos de Stambury (12), es conocido que la insuficiencia renal induce a un estado de resistencia a la vitamina D. Actualmente, se ha demostrado que la vitamina D es un precursor prohormonal de metabolitos más activos, en primer lugar a través de su conversión hepática en 25-hidroxivitamina D₃, que es la forma circulante en mayor proporción (22,23), y posteriormente, este metabolito sufre una nueva hidroxilación en posición 1 alfa en la corteza renal (24), dando lugar al 1,25 dihidroxivitamina D₃ (1,25 (OH)₂D₃) que se comporta como el estímulo más potente en la absorción intestinal de calcio (25).

La generación renal de 1,25 (OH)₂D₃ está sujeta a una regulación fisiológica: Es estimulada por una dieta pobre en calcio (26), por aumento en los niveles de PTH (27,28) y por la hipofosfatemia (29). Es inhibida por una dieta rica en calcio, hiperfosfatemia y por aumento en los niveles circulantes de 1,25(OH)₂D₃ mediante un mecanismo feedback de autocontrol (30). Debido al papel de riñón en la producción de 1,25 (OH)₂D₃ es lógica la presencia de alteraciones en el metabolismo de la vitamina D en los pacientes con insuficiencia renal.

Una disminución en la producción de $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ podría ser la causa de la hipocalcemia que aparece en fases precoces de la insuficiencia renal, a través de una disminución en la absorción intestinal de calcio y de una alteración en la acción de la PTH a nivel óseo.

Esta hipocalcemia estimularía la secreción de PTH, aumentando la producción renal de $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$, lo que normalizaría la absorción intestinal de calcio y corregiría la hipocalcemia. Sin embargo, los datos que soportan esta teoría tampoco son concluyentes. La absorción intestinal de calcio suele ser normal en los pacientes con insuficiencia renal moderada (31,32). Los estudios preliminares de los niveles sanguíneos de $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$, en la fase precoz de la insuficiencia renal, ofrecen resultados discordantes, Slatopolsky (33) encuentra niveles normales en adultos con aclaramientos de creatinina superiores a 30 ml./minuto, sin embargo, Portale (34) refiere niveles descendidos en niños con una media de aclaramientos de creatinina de 41 ml./minuto. No obstante, es posible que la hipersecreción de PTH pueda mantener niveles normales de $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ en pacientes con insuficiencia renal hasta estadios avanzados de la enfermedad. El mecanismo de la disminución en la producción renal de $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ en la fase precoz de la enfermedad renal, es incierto; por otra parte, la retención de fósforo podría contribuir, a su vez, al descenso en la formación de $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$, independientemente de los niveles de PTH. Llach (35) sugiere que en los pacientes con discreta insuficiencia renal, la restricción de fósforo en la dieta en

proporción al grado de insuficiencia renal, se asocia con un aumento en la absorción intestinal de calcio y un descenso de la PTH sérica.

Aunque no está suficientemente aclarado, el que existan alteraciones en el metabolismo de la vitamina D, precozmente en la enfermedad renal, casi todos los trabajos demuestran niveles bajos o indetectables de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en las fases avanzadas de la insuficiencia renal (36,37). Y éste déficit de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en la enfermedad renal avanzada, contribuirá de modo importante a reducir la absorción intestinal tanto de calcio como de fósforo y a disminuir la respuesta calcemianta a la acción de la PTH.

El déficit de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ podría, igualmente, condicionar un hiperparatiroidismo, a través de un efecto directo sobre las glándulas paratiroides. Brumbaugh (38) ha descrito la presencia de receptores citoplasmáticos específicos para el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en las glándulas paratiroides. Así mismo, existen datos que sugieren que el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ puede inhibir directamente la acción de la PTH (39). Aunque estos datos no han sido confirmados por otros autores (40,41), Oldham postula que este metabolito de la vitamina D, regula la secreción de PTH independientemente de las cifras de calcio iónico (42). La importancia de este posible mecanismo directo de la vitamina D sobre la secreción de PTH no está suficientemente definida y precisa estudios posteriores.

Resistencia esquelética a la acción de la PTH.

En los pacientes con insuficiencia renal existe una respuesta ósea disminuida a la acción de la PTH, que también contribuye a la hipocalcemia. El efecto calcemiante de una infusión de extracto paratiroideo es subnormal en los pacientes con enfermedad renal (43). Así mismo, la recuperación de una hipocalcemia inducida es mas tardía en estos enfermos que en los sujetos normales, a pesar de niveles mas elevados de PTH en estos pacientes. Estos datos indican que la enfermedad renal condiciona una resistencia a la acción ósea de la PTH y que ocurre, probablemente, en una fase precoz de la misma (44). Aunque los mecanismos responsables de esta resistencia no estan suficientemente aclarados, las alteraciones en el metabolismo de la vitamina D parecen jugar un papel preponderante en este fenómeno (43,45).

Disminución en la degradación renal de la PTH.

El aumento en los niveles de PTH, que ocurre en la urémia, no es unicamente consecuencia de una hipersecreción paratiroidea, sino también de un déficit en su degradación. La PTH intacta se segrega a la sangre con un peso molecular de 9.000 daltons y su cadena está constituida por 84 aminoácidos. Esta molécula 1-84 es degradada rápidamente por el riñón e hígado (46), mientras permanecen en sangre fragmentos inactivos con un peso molecular de 7.000 daltons y que son, fundamentalmente, fracciones carboxi-terminal de la molécula. Estos fragmentos, C-terminal, son aclarados fundamentalmente por el riñón (47,48), por lo que la degradación renal de la PTH, y especialmente de sus fragmentos C-terminal,

está, lógicamente, alterada en relación con la disminución de la masa renal funcionante en la insuficiencia renal, y contribuye al aumento en los niveles séricos de PTH. En primer lugar, la PTH intacta, 1-84, tiene una vida media prolongada en los pacientes con insuficiencia renal crónica, lo que condiciona una mayor actividad biológica para cualquier nivel de secreción (48). Y en segundo lugar, existe una gran acumulación plasmática de fragmentos inactivos C-terminal, detectables comunmente mediante los antisueros utilizados para el radioinmunoensayo de la PTH. Esta puede ser la causa de la variabilidad de los niveles de PTH inmunoreactiva en los diferentes laboratorios y de la no supresibilidad de la secreción paratiroidea, mediada por calcio iónico, en los pacientes con severa enfermedad renal (49).

1.1.2. Osteomalacia

En las personas no urémicas, las causas de osteomalacia son: el déficit o metabolismo anormal de la vitamina D y la hipofosfatemia (50), y en ambos trastornos la administración de vitamina D corrige el defecto de mineralización, aumentando la concentración de calcio y fósforo en el fluido extracelular óseo, a través de la estimulación de su absorción intestinal y de la reabsorción tubular renal de estas iones y mediante la estimulación de su liberación desde el hueso previamente calcificado.

El déficit de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en la insuficiencia renal aparece como la causa lógica de osteomalacia en los pacientes renales (51,52). Sin embargo, observaciones clínicas sugieren que el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ no es el único metabolito responsable de la mineralización ósea. Bordier ha encontrado pacientes anéfricos con un volumen osteoide y un frente de calcificación normales (20). Los enfermos en tratamiento con drogas anticonvulsivantes, que interfieren con la hidroxilación hepática de la vitamina D_3 pueden desarrollar osteomalacia con niveles normales de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y niveles bajos de $25\text{OH}-\text{D}_3$ (52). En el paciente adulto vitamina D-deficiente, el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ corrige parcialmente el espesor del frente de calcificación que se normaliza con $25\text{OH}-\text{D}_3$ sólo o en combinación con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (53). Por otra parte, no se ha conseguido corregir la osteomalacia de los pacientes urémicos, en todos los enfermos tratados con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (54). Todos estos datos sugieren que el déficit de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ no debe ser el único factor responsable del defecto en la mineralización ósea que ocurre en los pacientes urémicos.

Si el déficit de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ no es la única causa en el defecto de mineralización que ocurre en los pacientes urémicos, está en controversia cual sería el metabolito de la vitamina D responsable del proceso de mineralización ósea. Eastwood, basado en el hecho de que sus pacientes urémicos con osteomalacia tenían bajos niveles de $25\text{OH}-\text{D}_3$, ha propuesto a éste metabolito como responsable de la mineraliza

ción del hueso (55). La causa del descenso de los niveles de 25OH-D_3 en los pacientes con insuficiencia renal, puede ser múltiple, aunque la absorción de vitamina D es normal en los enfermos urémicos, la ingesta es reducida debido a las dietas pobres en proteínas y a la restricción de los productos lácteos para prevenir la hiperfosfatemia. Asimismo, en la insuficiencia renal, se ha demostrado un aumento de la inducción enzimática microsomal hepática, lo que conduciría a un aumento del catabolismo del 25OH-D_3 . Sin embargo, la disminución en las concentraciones plasmáticas de 25OH-D_3 tampoco puede explicar, por si sola, el defecto de mineralización asociado a la enfermedad renal, ya que se puede encontrar osteomalacia en presencia de valores normales o elevados de 25OH-D_3 (56). Otro metabolito, el $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, también se ha implicado como responsable de este fenómeno, ya que sus niveles están descendidos en la urémia (57), aumenta la incorporación de SO_4 a los condrocitos in vitro (57) y es capaz de normalizar el frente de mineralización en el hombre vitamina D-deficiente, en combinación con el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (53). En algunos pacientes urémicos, la osteomalacia puede ser debida a una deplección de fósforo, en relación con ingestas elevadas de quelantes del fósforo (58) o a la pérdida de fósforo, a través de la membrana, utilizando dializadores de alta eficacia, en algunos pacientes en hemodiálisis (59). También se han descrito otros factores que pueden interferir en la mineralización ósea, como la acidosis, hipermagnesemia y aumento

de los niveles de pirofosfatasa (60). Por otra parte, la urémia "per se" induce un defecto en la síntesis del colágeno óseo, que podría ser otro factor en el desarrollo de la osteomalacia renal (61) (Figura 1).

Dedicaremos un apartado especial, por su importancia, a un grave síndrome osteomaláxico que aparece en algunos enfermos en diálisis y que se caracteriza por la falta de respuesta al tratamiento con metabolitos de la vitamina D (62,63). Estos pacientes suelen presentar dolor óseo severo y fracturas óseas espontáneas y progresivas, así como una incapacitante debilidad muscular. El estudio histológico de estos pacientes suele mostrar un importante defecto de la mineralización ósea con escasos signos de osteitis fibrosa (62). Así mismo, presentan niveles de PTH normales y a pesar de ello tienen tendencia a desarrollar hipercalcemia con pequeñas dosis de vitamina D o de sus derivados (64), lo que sugiere un defecto en la capacidad del hueso para incorporar el calcio circulante, por lo que pequeñas sobrecargas cálcicas, en estos enfermos con defecto de mineralización ósea, pueden condicionar la aparición de hipercalcemia no dependiente de la PTH. Biopsias óseas realizadas después del tratamiento con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, no evidencian mejoría, incluso después de obtener niveles de calcio plasmático superiores a los normales (62). Los niveles de 25OH-D_3 en estos pacientes están normales o elevados (64), y en estos casos parece existir un defecto en la mineralización ósea, no relacionado con el contenido de calcio y fósforo en el líquido extracelular ni con el déficit de vita-

mina D. Este síndrome osteomalácico, que aparece en enfermos en hemodiálisis, ha sido descrito con frecuencia en Unidades de diálisis inglesas, en el área de Newcastle, (65,66) y ha sido atribuido a la presencia de excesivos niveles de aluminio en el agua utilizada para la preparación del líquido de diálisis (67). Estudios epidemiológicos en casos esporádicos en Estados Unidos, no han conseguido implicar a los elevados niveles de aluminio como responsables de este síndrome (64) y en la actualidad, su causa permanece sin aclarar.

1.2. MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA OSTEODISTROFIA RENAL.

Dolor óseo.

El dolor óseo, que se asocia a la enfermedad renal, es a menudo vago e insidioso en su comienzo, suele aparecer en la espalda, caderas y costillas, aunque puede presentarse en cualquier zona del esqueleto. A menudo se agrava en relación con cambios bruscos de posición, por ejemplo al darse vueltas en la cama o al levantarse y en general empeora con el movimiento. Aunque este síntoma puede ser independiente del tipo específico de lesión ósea, se ha encontrado con mayor frecuencia en los pacientes con osteomalacia (66). No se asocia con alteraciones en la exploración física y este dolor suele atribuirse, frecuentemente, a pequeños traumatismos o a una causa psicósomática. El grado de dolor no se correlaciona necesariamente, con la gravedad de las lesiones radiológicas, algunos pacientes con lesiones muy severas pueden estar libres de síntomas, aunque es raro

la aparición de dolor óseo en ausencia de lesiones radiológicas. Debe ser el primer síntoma que nos haga pensar en la posibilidad de una fractura espontánea, sobre todo en pacientes con osteopenia difusa u osteomalacia severa.

Debilidad muscular.

La debilidad muscular es un importante síntoma de la osteodistrofia renal, aunque la evaluación de la fuerza muscular es difícil cuando se asocia dolor óseo. Típicamente, la miopatía, que aparece en la enfermedad ósea renal, suele ser de los músculos proximales. Al comienzo, los pacientes notan dificultad al subir escaleras o al levantarse desde una posición sentada, posteriormente, aparece dificultad para la marcha, que adquiere un aspecto característico "Marcha de pingüino o de pato", similar a la que se observa en el déficit de vitamina D (68). En estadios más severos, se hace muy dificultoso el levantar los brazos para peinarse y la deambulación es imposible. La fuerza muscular distal, frecuentemente, es normal. Los cambios electromiográficos no suelen ser específicos y no se han demostrado alteraciones en los enzimas musculares(60). La debilidad muscular en los pacientes con osteodistrofia renal, ha sido atribuida al hiperparatiroidismo (69), a la deplección de fósforo (70) y al déficit de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (68,70). El hecho de que la debilidad muscular pueda aparecer en pacientes urémicos con niveles elevados, normales o incluso indetectables en PTH (66,71), sugiere que existen otros factores, independientes de la PTH, que juegan un papel patogénico. La miopatía suele mejorar durante el tratamiento con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, incluso

sin variaciones en los niveles de calcio y fósforo(71,72). Sin embargo, estudios histológicos óseos muestran que puede aparecer miopatía asociada tanto a la osteitis fibrosa como a la osteomalacia, aunque suele predominar en esta última (66,71), en algún caso se ha objetivado en biopsia muscular, atrofia de las fibras tipo 2, hecho característico de la miopatía asociada a la deficiencia de vitamina D (73). Con estudios electromicroscópicos musculares, se han demostrado, en los pacientes urémicos, cambios degenerativos severos, con desorganización de las miofibrillas y distorsión de las bandas Z; estas anormalidades suelen revertir con el tratamiento con 25OH-D₃ (74). En animales deficientes en vitamina D, se ha demostrado la existencia de alteraciones en la contracción y relajación musculares (75) y una pobre captación de calcio por el retículo sarcoplásmico de las células musculares (76), que también se ha objetivado en la uremia experimental(77). Sin embargo, el mecanismo a través del cual el 1,25(OH)₂D₃ actúa a nivel muscular, permanece en la actualidad desconocido, ya que no se han encontrado en el músculo receptores específicos para el 1,25(OH)₂D₃, similares a los que existen en otros órganos diana como el riñón, intestino o las glándulas paratiroides (78).

Prurito.

El prurito es el síntoma más común en los pacientes con insuficiencia renal avanzada y a menudo mejora o desaparece después del inicio del tratamiento con hemodiálisis. Aunque su causa es desconocida, y probablemente multifactorial, suele estar relacionado con niveles elevados de calcio, fósforo

o con una sobredosificación de vitamina D. El prurito es muy frecuente en los pacientes con hiperparatiroidismo severo y suele mejorar después de la paratiroidectomía (79). Puede estar relacionado con el contenido de calcio a nivel dérmico y resulta un síntoma muy desagradable y de difícil control terapéutico en algunos casos.

Deformidades óseas y retraso en el crecimiento.

Las deformidades óseas son más frecuentes en los niños urémicos y pueden consistir en abombamientos de la tibia, del fémur o deformidades epifisarias.

El retardo en el crecimiento, en niños con insuficiencia renal, puede ser debido, además de a la propia osteodistrofia renal, a una deficiente ingesta calórica (80,81). El tratamiento con diálisis efectiva y con metabolitos activos de la vitamina D, no suele conseguir una evidente recuperación del ritmo de crecimiento (82).

Periartritis.

La inflamación y dolor de una o más articulaciones, puede aparecer en la insuficiencia renal como manifestación de las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo. La calcificación periarticular aguda, probablemente está relacionada con la hiperfosfatemia y puede ser causada por el depósito de cristales de hidroxí-apatita (83). Hay que diferenciar este síndrome de la artritis gotosa, que también aparece frecuentemente en los pacientes urémicos y que se caracteriza por una inflamación aguda monoarticular con identificación de cristales de uratos en el líquido sinovial o de la "pseudogota aguda" por depósito de cristales de pirofosfato cálcico (84).

Un problema poco frecuente en los pacientes con hiperparatiroidismo es la ruptura espontánea tendinosa del tendón del cuadriceps (85).

Calcifilaxis.

Se caracteriza por la necrosis isquémica periférica, secundaria a calcificaciones vasculares, que puede ocurrir, aunque no frecuentemente, en los enfermos con urémia avanzada, en los pacientes en diálisis o portadores de un trasplante renal.

La calcificación arterial suele ocurrir en la capa media de las arterias en los pacientes con hiperparatiroidismo evidente y pobre control en las cifras de fósforo. El tratamiento de la hiperfosfatemia puede prevenir la aparición de estas lesiones. Se ha descrito regresión de las calcificaciones vasculares después de la paratiroidectomía (86).

Otros síntomas.

En los pacientes con osteodistrofia renal severa, pueden aparecer alteraciones mentales o del sistema nervioso central. Existe evidencia experimental de que la insuficiencia renal puede asociar un depósito de calcio intracerebral en relación con la hipersecreción paratiroidea (87) y que se manifiesta mediante alteraciones electroencefalográficas.

La demencia en diálisis aparece, con frecuencia, asociada a la osteodistrofia renal severa (88). En un caso la paratiroidectomía consiguió una curación de la demencia dialítica (89), sin embargo, otros autores han justificado esta relación a través de un mecanismo común mediado por el efecto tóxico del

aluminio, tanto para la osteomalacia en diálisis, como para la demencia dialítica (88,67).

Después de la curación del hiperparatiroidismo, se ha descrito mejoría de la impotencia sexual en algunos pacientes (90). Así mismo, se ha implicado a la PTH como toxina urémica (91-94), en la patogénesis de la resistencia a la insulina del enfermo urémico y en otras complicaciones metabólicas, así como también en la anemia de la insuficiencia renal.

1.3. ALTERACIONES RADIOLOGICAS DE LA OSTEODISTROFIA RENAL.

Técnicas.

La incidencia de alteraciones radiológicas óseas asociadas a la enfermedad renal, varía considerablemente en los diferentes centros (60), lo que puede reflejar, aparte de las verdaderas diferencias en relación con los pacientes y los diferentes esquemas terapéuticos, una gran diversidad en los métodos diagnósticos utilizados y entre ellos las técnicas radiológicas empleadas (95). La radiología ósea obtenida utilizando películas standard, puede resultar en imágenes de pobre calidad y escasa definición. Varias técnicas pueden mejorar la sensibilidad radiográfica en la mano para el diagnóstico de las erosiones subperiosticas, como la utilización de películas industriales de grano fino similares a las utilizadas en las mamografías, la realización de un procesado manual, en vez de automático, y la omisión de técnicas de pantalla. Las técnicas de magnificación pueden ser útiles; con la técnica convencional, en un estudio, se observaron erosiones subperios-

ticas manifiestas en el 8% de los pacientes urémicos, porcentaje que se elevó al 29% utilizando técnicas de magnificación (97).

Erosiones subperiósticas.

La erosión o reabsorción subperióstica representa el dato radiológico más específico del hiperparatiroidismo. Estas erosiones se suelen observar en las falanges, pelvis, extremidad distal de las clavículas, superficie inferior de las costillas, fémures, mandíbula y craneo. Las falanges de los dedos resultan más accesibles radiológicamente y suelen ser el primer lugar donde se evidencian. Con la utilización de técnicas cuidadosas, las erosiones subperiósticas se pueden observar en el 40-50% de los pacientes que presentan signos histológicos de osteitis fibrosa (97,98).

Estriaciones corticales, como resultado del ensanchamiento de los canales haversianos, aparecen en los pacientes con hiperparatiroidismo y también en relación con el aumento en el turnover óseo por otras causas(96).

La presencia de quistes pardos, que acompañan invariablemente a las erosiones subperiósticas, se observa frecuentemente en el hiperparatiroidismo urémico, aunque su incidencia es menor que en el hiperparatiroidismo primario.(99). Estas lesiones quísticas, pueden ser dolorosas y cuando curan aparecen como áreas focales de esclerosis.

Cambios del craneo.

Las alteraciones radiológicas del craneo en la osteodis-

trofia renal se pueden dividir en cuatro tipos (100):

1: apariencia difusa de "vidrio deslustrado" con pérdida de los márgenes de los lechos vasculares y de los canales venosos diploicos, 2: un moteado difuso de aspecto granular, que representa áreas de reabsorción, 3: defectos focales radiolucientes de 1-3 cms. de diámetro, asociado a la apariencia de "vidrio deslustrado" o al moteado difuso y 4: áreas focales de esclerosis. Todas estas alteraciones se suelen asociar a la presencia de hiperparatiroidismo y pueden desaparecer completamente después de un tratamiento apropiado.

Neostosis perióstica.

La formación de nuevo hueso perióstico puede aparecer, aproximadamente, en el 10% de los pacientes en diálisis con hiperparatiroidismo secundario y se presenta como una capa delgada, externa, de nuevo hueso separado por una zona clara del periostio original. La cortical ósea puede estar más engrosada, ya que el nuevo hueso se une al antiguo. Las zonas más afectadas son el metatarso, pelvis, tibia distal y manos.

Alteraciones en las zonas de crecimiento.

En los niños con hiperparatiroidismo secundario, se pueden observar alteraciones en las zonas de crecimiento, difícilmente diferenciables del verdadero raquitismo(95). Las lesiones de hiperparatiroidismo no suelen presentar engrosamiento de la zona epifisaria y la irregularidad de las zonas lucientes metafisarias es más severa y se extiende lateralmente

a la corteza, donde se une con erosiones subperiósticas (101). Estas zonas radiolucientes están provocadas por un acúmulo de hueso amorfo y/o tejido fibroso en las lesiones óseas.

En el 10% de los niños urémicos, se puede encontrar genu valgo (95), lo que puede condicionarles dificultad en la marcha y dolor. También, con frecuencia, aparecen, en ellos otros signos de raquitismo.

Osteoesclerosis.

El aumento en la densidad ósea que aparece en los enfermos con insuficiencia renal, es debido a un aumento en el grosor y número de trabéculas en el hueso esponjoso, como vértebras, pelvis, costillas, craneo y huesos largos. Se asocia a signos radiológicos de hiperparatiroidismo en pacientes jóvenes y da en la columna vertebral el típico aspecto en "jersey de rayas", con bandas densas alternando con zonas radiolucientes. Otras veces, la osteoesclerosis aparece como una estrecha banda densa, claramente separada del resto del cuerpo vertebral.

Signos radiológicos de osteomalacia.

Los signos radiológicos asociados a la osteomalacia son: fracturas espontáneas y pseudofracturas o zonas de Looser, que son unas bandas radiolucientes, anchas, que atraviesan los ejes largos de los huesos perpendicularmente a la corteza, a la que respetan. La incidencia en los pacientes con osteodistrofia renal es muy variada, 2% de los pacientes en diálisis en un estudio alemán (102) y 20% en enfermos australianos con

osteodistrofia renal sintomática (95). Suelen aparecer en la pelvis, clavículas, escápulas y huesos largos. Otro signo radiológico de osteomalacia es la presencia de "protusio acetabuli".

Necrosis aséptica ósea.

Aparece ocasionalmente en pacientes en diálisis (103), pero es más frecuente en pacientes con trasplante renal. Se ha puesto en relación con la presencia de hiperparatiroidismo secundario y con el tratamiento con esteroides.

Osteopenia.

La disminución en la densidad radiológica ósea es el hallazgo más frecuente en los pacientes urémicos y puede estar en relación, tanto con hiperparatiroidismo, como con osteomalacia (104).

Índice metacarpiano.

Es la relación entre las dimensiones del control normal y el grosor óseo total de la corteza metacarpiana del paciente, midiendo el segundo metacarpiano izquierdo. Es un índice del contenido mineral óseo. Suele ser bajo en el 28-40% de los pacientes en diálisis.

Calcificaciones extraesqueléticas.

Las calcificaciones de tejidos blandos aparecen con frecuencia en los enfermos con osteodistrofia renal y están condicionadas por un aumento en el producto calcio-fósforo, hiperparatiroidismo secundario, hipermagnesemia, alcalosis, sobredosificación de vitamina D o de sus derivados y lesiones tisulares

locales que predisponen a su desarrollo. Las calcificaciones periarticulares son las más frecuentes y aparecen alrededor de las articulaciones o incluso dentro de ellas (condrocalcinosis). Pueden aparecer, también, calcificaciones viscerales en pulmones, miocardio, pericardio etc.

Las calcificaciones vasculares pueden ser de dos tipos: calcificaciones de la íntima, similares a las de la arteriosclerosis (aorta y grandes arterias) y calcificaciones de la media, que son las más típicas de la uremia crónica y que se desarrollan en las arterias de mediano calibre.

Otros métodos.

Otros métodos no invasivos utilizados en el estudio óseo de los pacientes en diálisis son: densitometría ósea, mediante la transmisión de fotones gamma a través del hueso, que mide el contenido mineral óseo y es más específico que la radiología para determinación de la densidad ósea, sin embargo, su uso es caro y está limitado a la medida del radio y de las manos; la determinación del contenido total de calcio mediante activación de neutrones y la escintigrafía ósea utilizando Tc^{99} polifosfato, que se acumula en las áreas de mayor turnover óseo (106) y es capaz de detectar alteraciones óseas en los pacientes en diálisis y valorar la respuesta a los distintos tratamientos.



Signos radiológicos de hiperparatiroidismo: Reabsorción subperióstica de las falanges distales y quistes pardos (señalados con la flecha)



Quistes pardos en fase de resolución, tras una paratiroidectomía. Areas focales de esclerosis ósea intraquística.



Signos radiológicos de hiperparatiroidismo:
moteado del cráneo.



Osteoesclerosis.



Signos radiológicos de osteomalacia: Osteopenia severa. Fractura del acetábulo con protusión de la cabeza femoral. Zonas de Looser en el ilíaco.

Signos radiológicos de osteomalacia: Osteopenia. Zona de Looser señalada por la flecha.





Necrosis aséptica ósea de cabeza femoral en un paciente con trasplante renal.

1.4. ALTERACIONES DEL METABOLISMO CALCIO FOSFORO EN LOS PACIENTES EN HEMODIALISIS PERIODICA.

El tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal crónica mediante hemodiálisis periódica, puede modificar la evolución de la osteodistrofia renal. El tratamiento dialítico como terapéutica de mantenimiento condiciona una prolongada exposición, de los enfermos, a las "toxinas urémicas" que afectan el metabolismo óseo, y además en si mismo, puede afectar la homeostasis del metabolismo calcio fósforo, a través de la introducción de nuevos factores relacionados con la hemodiálisis como: El contenido de calcio y magnesio en el líquido de diálisis (107,108); la eficacia del dializador, que puede afectar al nivel de difusión de iones a través de la membrana, así como la duración y frecuencia del tratamiento (58) y las periódicas fluctuaciones en los niveles sanguíneos de calcio, fósforo, pH y "toxinas urémicas " pre y postdiálisis. Estos factores pueden mejorar la respuesta esquelética a la PTH y la absorción intestinal de calcio (109,110). El contenido de glucosa en el líquido puede condicionar variaciones en el fósforo y magnesio plasmáticos. Igualmente, la administración de heparina (111) y el contenido de fluor y aluminio en el agua de diálisis pueden modificar la enfermedad ósea en los pacientes en hemodiálisis (112,113,114,67).

Al comienzo del tratamiento con hemodiálisis las concentraciones de calcio suelen elevarse progresivamente, en aquellos pacientes previamente hipocalcémicos, y no se encuentran variaciones en los enfermos con cifras previas de calcio normales (115-118). Este incremento en el calcio sérico aparece con el inicio de la hemodiálisis, a pesar de hiperfosfatemias severas o del uso de un líquido de diálisis con contenido de calcio inferior al sanguíneo. El mecanismo responsable de esta elevación en los niveles de calcio no parece claro, ya que no se ha encontrado mejoría en la respuesta de la PTH en los primeros meses de hemodiálisis (119) y existe controversia sobre la corrección parcial de la malabsorción intestinal de calcio (111,120). La diálisis prolongada, con contenidos de calcio entre 6 y 7 mg./dl. suele conseguir niveles prediálisis de calcio normales, así mismo, la corrección de la hiper magnesemia puede elevar el calcio plasmático (121).

Por otra parte, los pacientes en hemodiálisis presentan un aumento relativo en el calcio total, probablemente debido a una mayor afinidad del calcio plasmático por la albúmina y/o por la hemoconcentración debida a la ultrafiltración que se produce. Los estudios preliminares con electrodo selectivo de calcio iónico, indican que el calcio iónico sanguíneo desciende durante hemodiálisis, a pesar de un aumento en el calcio total, cuando se utiliza un contenido de calcio en el líquido de diálisis inferior a 6 mg./dl. (122,123) y aumenta cuando se utiliza una concentración de calcio superior a 6 mg./dl. (122,123). Algunos autores han demostrado, igualmente, una

disminución aguda de PTH durante hemodiálisis (124), pero este descenso de PTH puede ser transitorio y volver a los niveles anteriores al comienzo de la siguiente diálisis. Los estudios realizados sobre el transporte de calcio a través de la membrana de diálisis muestran que el aclaramiento de calcio, calculado a partir de la fracción plasmática ultrafiltrable, es alrededor del 60-70% del aclaramiento de urea (125) y se ha sugerido que la hiperfosfatemia podría tener algún efecto sobre el transporte de calcio inhibiendo la ganancia de calcio a partir del dializado (126). La cantidad total de calcio transferida durante diálisis utilizando dializadores de 1 m² de superficie oscila entre 700 y 1100 mg., cuando la concentración de calcio en el dializado supera el nivel de calcio plasmático difusible en 1,5 a 2 mg./dl. (127). La utilización de dializadores de alta superficie y diálisis cortas (4-5 horas), produce una ganancia de calcio menor (123).

El contenido de magnesio en el líquido de diálisis influye, lógicamente, en los niveles séricos de magnesio en los pacientes en diálisis. Utilizando concentraciones de magnesio en el dializado entre 0,5 y 1 mEq/l. Burnell demuestra un progresivo descenso en los niveles séricos de magnesio, hasta conseguir cifras normales (121).

El fósforo sérico desciende aproximadamente entre el 50 y 60%, durante cada hemodiálisis. La intensidad de este descenso es menor que la de creatinina y ácido úrico, y el aclaramiento de fósforo suele estar entre el 25 y el 35% del aclara

miento de urea (128). La cantidad total de fósforo extraída durante diálisis depende de la concentración plasmática de fósforo y de la eficacia del dializador y puede suponer entre 1000 y 1200 mg. durante una diálisis standard (129).

El contenido de fluor en el agua utilizada para preparar el líquido de diálisis, puede producir un balance positivo de fluor en el paciente, aumentando el contenido óseo de fluor (112,113), ya que además no existe excreción renal en estos pacientes (130). Posen describe una elevada incidencia de osteodistrofia sintomática en pacientes en hemodiálisis utilizando agua con gran contenido en fluor. El estudio histológico de estos pacientes reveló la presencia de osteomalacia (114). Otros estudios refieren, igualmente, la presencia de enfermedad ósea severa usando agua fluorada para preparar el líquido de diálisis (131-133); los datos clínicos de estos pacientes no son similares a los encontrados en personas no urémicas con fluorosis, en que las lesiones óseas son predominantemente exostosis y osteo-esclerosis (134). Oreopoulos no pudo encontrar diferencias significativas en el grado de enfermedad ósea utilizando agua con fluor o sin él para diálisis, objetivando, no obstante, una mayor incidencia de osteo-esclerosis en el grupo dializado con agua fluorada (135).

Igualmente, se ha sugerido que los elevados niveles de aluminio en el agua pueden asociarse con una elevada incidencia de enfermedad ósea (67) y es probable que la mayor frecuencia y gravedad de la osteodistrofia sintomática con el uso de

agua fluorada, pueda estar en relación con la presencia de aluminio, más que de fluor, en el agua del dializado. El tratamiento adecuado del agua con desionización u ósmosis inversa, que elimina ambos elementos, se ha demostrado efectivo en la reducción en la incidencia de osteomalacia sintomática en pacientes en hemodiálisis (67,136).

La utilización de heparina, para evitar la coagulación del circuito extracorpóreo durante la hemodiálisis, puede alterar la mineralización esquelética y favorecer la aparición de fracturas espontáneas (111).

Los pacientes en diálisis no suelen recibir dosis elevadas de heparina y se ha demostrado que no se produce osteoporosis en pacientes que reciben unas dosis inferiores a 10.000 unidades/día (111). Con el uso de dializadores de alta eficacia y la reducción en el tiempo de diálisis la dosis de heparina empleada suele ser menor, lo que hace que este efecto sea, actualmente, poco importante.

1.5. EVOLUCION DE LA OSTEODISTROFIA DESPUES DEL TRASPLANTE RENAL.

La mejoría de la función renal después de un trasplante, debe normalizar la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y corregir el hiperparatiroidismo, normalizando, igualmente, la degradación de PTH. Sin embargo, la homeostasis y el manejo renal del calcio y del fósforo está influenciada, en los pacientes trasplantados, por varios factores, como son: el grado de función renal

del injerto, los niveles circulantes de hormona paratiroidea y el tratamiento con esteroides como terapéutica inmunosupresora.

La recuperación de la capacidad renal para excretar fósforo y producir $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, así como la mejor respuesta esquelética a la acción de la PTH, normalizan los niveles de calcio, lo que condiciona una involución de las glándulas paratiroides previamente hiperplásicas. En la mayor parte de los pacientes trasplantados, la PTH desciende significativamente en los primeros cuatro meses (137-139). Sin embargo, algunos autores han encontrado cifras elevadas de PTH en sujetos trasplantados entre 1 y 3 años después de la colocación del injerto, algunos de ellos hipercalcémicos (140).

La secreción de PTH en algunos pacientes trasplantados no se suprime completamente en presencia de hipercalcemia persistente (138,140), lo que ha hecho pensar, a algunos investigadores, en la existencia de una hiperfunción paratiroidea autónoma (141); las glándulas paratiroides pueden secretar una determinada cantidad de PTH que continua independientemente de un aumento en la concentración de calcio sérico (142), por lo tanto, la persistencia después del trasplante renal de la hiperplasia glandular paratiroidea, podría condicionar una secreción de PTH suficiente como para causar hipercalcemia, de la misma manera que se ha conseguido producir experimentalmente hipercalcemia persistente en ratas a las que se trasplantan 40 glándulas paratiroides normales (143).

Aunque es muy probable que la persistencia del hiperparatiroidismo juegue un papel importante en la génesis de la hipercalcemia post-trasplante renal, pueden contribuir otros factores. Alfrey ha objetivado hipofosfatemia en un gran porcentaje de pacientes trasplantados (137), sugiriendo que esta deplección de fósforo pudiera ser parcialmente responsable de la hipercalcemia ; este descenso en los niveles séricos de fósforo puede ser consecuencia del tratamiento intenso con antiácidos, quelantes intestinales del fósforo; de un aumento en el aclaramiento renal de fósforo por el hiperparatiroidismo residual y el tratamiento con esteroides, o debido a un defecto adquirido renal en el transporte tubular de fósforo (144). La administración de suplementos orales de fósforo se ha demostrado efectiva en la reducción de los niveles plasmáticos de calcio (137). Los glucocorticoides, igualmente, disminuyen el calcio plasmático, a través de una disminución en su absorción intestinal, y algún autor ha descrito la aparición de hipercalcemia asociada a una disminución en la dosis de prednisona (145).

La hipercalcemia, que aparece después del trasplante, suele ser más frecuente en pacientes con evidencia previa de enfermedad ósea severa y calcificaciones metastásicas, la movilización de estas calcificaciones extraesqueléticas, podría ser otro factor en el desarrollo de ésta hipercalcemia.

La incidencia de hiperparatiroidismo, definido por la presencia de hipercalcemia, hipofosfatemia y fosfaturia, suele ser

entre el 15 y 35% de los pacientes trasplantados (138,140, 145-147), sin embargo, la presencia de hipercalcemia no suele asociar frecuentemente síntomas clínicos y en la mayor parte de los casos el tratamiento con suplementos orales de fósforo es suficiente. Muy pocos pacientes requieren paratiroidectomía, que estaría indicada ante la presencia de un deterioro en la función renal, asociado a la hipercalcemia (145). La paratiroidectomía subtotal corrige la hipercalcemia, a pesar de que se ha descrito, en casos aislados, la reaparición de niveles elevados de calcio después de la cirugía (148).

El trasplante renal funcionante, generalmente, conduce a una progresiva resolución de la osteodistrofia renal(149,150). En estudios histológicos óseos, se ha demostrado curación completa de la osteomalacia en el 81% de los pacientes que la presentaban previamente, al año del trasplante. La osteitis fibrosa suele remitir más lentamente e incluso no resolverse completamente después de varios años de funcionamiento del trasplante. Este hecho no es sorprendente, teniendo en cuenta que la función renal suele estar moderadamente reducida en la mayor parte de los enfermos trasplantados, y la presencia de osteitis fibrosa se ha descrito, igualmente, en enfermos con insuficiencia renal moderada.

La deplección de fósforo, en algunos pacientes trasplantados, puede ser la causa de la presencia de osteomalacia descrita en casos aislados (144). Por otra parte, el tratamiento prolongado con esteroides, es causa de osteopenia y se ha asociado, así mismo, a la aparición de necrosis

aséptica ósea, que suele ocurrir en el 7-29% de los enfermos trasplantados (151). Otros factores implicados en la patogénesis de la necrosis aséptica son el microembolismo graso, factores hemodinámicos locales y la persistencia de hiperparatiroidismo secundario (146,152). La aparición de necrosis aséptica ósea, con dolor severo, puede restringir la rehabilitación de estos pacientes y suele requerir intervención quirúrgica con reemplazamiento protésico de la cabeza femoral.

El crecimiento de los niños urémicos suele mejorar después del trasplante (153,154), y en los casos en los que persiste retraso del crecimiento, esta persistencia puede ser debida al tratamiento prolongado con esteroides. La utilización de una pauta alterna de tratamiento con prednisona suele ser efectiva en la mejoría del crecimiento.(154).

1.6. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEODISTROFIA RENAL.

Los objetivos para prevenir la osteodistrofia renal deben ser: el mantenimiento de las cifras de calcio y fósforo dentro de los valores normales, para prevenir el desarrollo de la hiperplasia paratiroidea, o en caso de que el hiperparatiroidismo secundario esté ya establecido, suprimir la secreción de PTH y reestablecer la normalidad ósea. De estos factores, el control del fósforo sérico parece el mas importante y se puede conseguir con la restricción de fósforo en la dieta hasta 0,8-1gramo/día y mediante la administración de hidróxido o carbonato de aluminio, que evita la absorción intestinal de fósforo, al que quela en la luz intestinal.

Debido a las variaciones en la absorción de fósforo en los pacientes urémicos, la dosis de hidróxido de aluminio se debe ajustar individualmente, con controles periódicos mensuales de fósforo, para evitar la hiper o hipofosfatemia, ya que esta última puede favorecer el desarrollo de osteomalacia. La ingesta de calcio debe ser adecuada, e incluso se ha recomendado la administración de suplementos orales de calcio, que proporcionen un gramo de calcio diario; hay que tener en cuenta que la administración de suplementos de calcio requiere una estricta vigilancia del fósforo sérico, para evitar la aparición de calcificaciones extraesqueléticas. La concentración de calcio en el líquido de diálisis debe estar entre 6 y 7 mg/dl., con lo que se consigue un adecuado balance cálcico en los pacientes en hemodiálisis (122,123).

Las indicaciones del tratamiento con metabolitos de la vitamina D, fundamentalmente de los derivados hidroxilados en posición 1 alfa, 1 alfa OH-D₃ o 1, 25(OH)₂D₃, están todavía por definirse claramente. Estos metabolitos no se deben utilizar en pacientes con hiperfosfatemia no controlada, y sus indicaciones fundamentalmente están en (155-164): 1/hipocalcemia que no responde a los suplementos orales de calcio, además de una diálisis adecuada, 2/la presencia de hiperparatiroidismo severo no hipercalcémico, 3/ el tratamiento de la osteomalacia, sobre todo cuando coexiste con

hiperparatiroidismo, 4/ en niños con insuficiencia renal crónica, 5/ como complemento del tratamiento con anticonvulsivantes, que inducen los enzimas microsomales hepáticos, y 6/ en enfermos con miopatía proximal invalidante. Aún no está suficientemente aclarado si el tratamiento profiláctico en pacientes con insuficiencia renal crónica, aún no en hemodiálisis, podría ser eficaz en la prevención de la osteodistrofia renal.

Otros cuidados deben incluir la utilización de niveles de magnesio en el líquido de diálisis entre 0,5 y 1 mEq./l., para evitar la hipermagnesemia (121); el tratamiento del agua con desionización u ósmosis inversa, para prevenir el efecto tóxico del fluor y del aluminio y evitar los aportes suplementarios de calcio y magnesio presentes en el agua no tratada; la no utilización de barbitúricos o fenilhidantoinas y el mantenimiento de un buen equilibrio ácido-base. Los efectos beneficiosos de algunas de estas medidas no están, actualmente, firmemente establecidos.

En los pacientes con evidencia manifiesta de enfermedad ósea, los síntomas suelen mejorar, aproximadamente entre 1 y 2 meses del inicio del tratamiento con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (165-167), aunque se han descrito mejorías mas tardías (159). Los niveles de fosfatasa alcalina suelen descender lentamente y éste es un buen signo de la respuesta al tratamiento (157, 158). Los niveles de calcio y de fósforo ascienden a lo largo del tratamiento, debido al aumento en la absorción intes-

tinal de ambos iones, condicionada por el $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ (36, 160). A este respecto, los derivados hidroxilados en posición 1 alfa ofrecen una importante ventaja en relación con los otros preparados de vitamina D, ya que al ser su vida media mas corta, la hipercalcemia e hiperfosfatemia revierten precozmente al suprimir su administración.(162).

Por último, la paratiroidectomía debe reservarse para aquellos pacientes con evidencia definitiva de hiperparatiroidismo secundario con hipercalcemia persistente y/o calcificaciones extraesqueléticas progresivas, condicionadas por un aumento del producto calcio fósforo rebelde a las terapéuticas conservadoras (86,168).

JUSTIFICACION Y PLANTEA-
MIENTO DEL TRABAJO.

JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO

2. JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO

Las manifestaciones óseas de la insuficiencia renal crónica, genéricamente denominadas como Osteodistrofia renal, son fundamentalmente el resultado de dos procesos patológicos que ocurren en proporción y severidad variable. En primer lugar, la falta de producción renal del metabolito activo de la vitamina D, 1,25-dihidroxicolecalciferol, que juntamente con otros procesos menos conocidos que complican el estado urémico, produce un defecto de mineralización ósea que condiciona la presencia de osteomalacia; y en segundo lugar un exceso de hormona paratiroidea, con lo que se produce una osteitis fibrosa quística, enfermedad ósea clásica del hiperparatiroidismo. Así mismo, este exceso de hormona paratiroidea puede contribuir en el enfermo urémico a la aparición de osteo-esclerosis y osteoporosis.

En la osteodistrofia renal urémica, la expresión de estos dos procesos básicos, se modifica por otros muchos factores, con lo cual los efectos clínicos y radiológicos son extremadamente variados. Por otra parte, la mejoría en las técnicas diagnósticas y los avances terapéuticos a lo largo de estos últimos veinte años, han modificado la evolución de la osteodistrofia en los pacientes con insuficiencia

renal crónica. El tratamiento prolongado con hemodiálisis periódica, que condiciona una larga exposición a las "toxinas urémicas" que afectan al metabolismo óseo y el trasplante renal, crean nuevas situaciones en la evolución de la osteodistrofia renal.

Independientemente de estos factores, que modifican la evolución de la enfermedad ósea renal, sorprenden las diferencias encontradas en las distintas unidades de diálisis, en la incidencia, severidad y tipo de afectación ósea, lo que hace pensar en importantes diferencias geográficas, que pueden representar, no tanto, factores individuales como la adición de nuevos mecanismos patogénicos en algunos centros, unos conocidos y otros desconocidos, que modifican la expresión de la osteodistrofia renal en los pacientes en hemodiálisis.

Parecería lógico, describir separadamente los efectos del déficit de vitamina D y del exceso de hormona paratiroidea, de hecho cada uno de estos procesos presenta signos radiológicos específicos. Sin embargo, la mayor parte de los pacientes con déficit de vitamina D presenta hiperparatiroidismo secundario en alguna proporción y los pacientes con hiperparatiroidismo, especialmente aquellos con enfermedad ósea severa, pueden presentar alteraciones en el metabolismo de la vitamina D; por ello, los enfermos con insuficiencia renal crónica difícilmente pueden ser adscritos a uno u otro proceso aisladamente, lo que complica el diagnóstico y hace difícil el ma-

nejo terapéutico.

Actualmente existe bastante información sobre los cambios histológicos óseos en los diferentes grupos de pacientes, pero estos datos no han conseguido resolver completamente el problema de establecer una correlación específica entre signos clínicos y causas patogénicas. La mayor parte de los pacientes con insuficiencia renal crónica, presentan evidencia histológica de ambos procesos, osteomalacia y osteitis fibrosa, y en algunos casos, no en relación con su estado clínico y radiológico.

Por otra parte, un aumento en la extensión de la matriz osteoide (dato morfológico característico de la presencia de osteomalacia), puede ser secundario a cualquier proceso que aumente el turnover óseo, y entre ellos al hiperparatiroidismo, lo que ha podido condicionar una sobreestimación de la incidencia de osteomalacia en algunos trabajos.

Nos encontramos, pues, ante un tema que ofrece evidentes dificultades diagnósticas para el clínico, especialmente, si no se dispone de técnicas histológicas específicas para el estudio de la mineralización ósea y hasta el momento, en la literatura nacional, existen escasos trabajos sobre la evolución de la enfermedad ósea de los pacientes en hemodiálisis. Sin embargo, las alteraciones óseas asociadas a la insuficiencia renal crónica en los pacientes en hemodiálisis, pueden condicionar la aparición de complicaciones ortopédicas

severas, como colapsos vertebrales, fracturas espontáneas y deformaciones óseas, que influyen, en la calidad de vida y rehabilitación de los pacientes en diálisis y son un factor importante en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

La aparición en nuestro centro de diálisis de una elevada incidencia de fracturas espontáneas, asociadas a dolor óseo severo y debilidad muscular, a partir del año 1977, nos planteó la necesidad de iniciar un estudio sobre los factores patogénicos determinantes de la aparición de este tipo de enfermedad ósea. Iniciamos nuestro trabajo tratando de buscar una correlación clínica, bioquímica y radiológica que nos permitiera conseguir datos para una valoración diagnóstica, evitando la realización de estudios histológicos óseos, que requerían un procedimiento quirúrgico no exento de complicaciones, especialmente en los enfermos en diálisis sometidos a una anticoagulación intermitente. La importancia de una eficaz correlación clínica, analítica y radiológica en el estudio de la osteodistrofia renal de los pacientes en hemodiálisis, parece evidente, si tenemos en cuenta que la evolución de la enfermedad ósea en ellos, es un proceso dinámico, sometido a múltiples variables, que necesitaría, de otra manera, la realización de biopsias óseas seriadas para una correcta valoración morfológica de cada estadio evolutivo.

De ésta primera parte de nuestro estudio, llegamos a la conclusión de que la indicación del tratamiento con metabolitos 1 alfa-hidroxilados de la vitamina D (principal avance terapéutico en la osteodistrofia renal), no requiere, necesariamente, un diagnóstico histológico previo.

La posibilidad de disponer de 1 alfa-OH-D₃^{*}, derivado sin tético de la vitamina D, que se transforma en 1,25(OH)₂D₃ tras recibir una hidroxilación hepática en posición 25, - nos permitió realizar un estudio prospectivo para valorar la respuesta a este tratamiento en 30 pacientes en hemo-diálisis con evidencia clínica, bioquímica y radiológica de hiperparatiroidismo y/u osteomalacia. Asimismo, valora mos la respuesta a la paratiroidectomía en 9 pacientes - portadores de un hiperparatiroidismo hipercalcémico y a partir de este estudio, tratamos de sentar las indicaci- nes de la paratiroidectomía en los pacientes en hemodiálisis.

Por último, un estudio de la evolución de la enfermedad ósea en los pacientes en diálisis, no sería completo sin se guir el curso de las alteraciones óseas despues del trasplan te renal funcionante. La recuperación de la función renal en estos pacientes, corrige la producción de 1,25(OH)₂D₃, debe normalizar la calcemia y el metabolismo renal de la hormona paratiroidea. Sin embargo, en los pacientes trasplantados, puede persistir el hiperparatiroidismo en relación con una excesiva hiperplasia paratiroidea previa, y por otra parte,

* Gentileza de laboratorios ALTER S.A.

la situación mineral ósea durante el tratamiento con hemodiálisis y el tratamiento prolongado con esteroides condicionan la evolución de la osteodistrofia renal después del trasplante renal.

En resumen, los objetivos de este trabajo han sido:

- 1.- Analizar la relación entre los signos clínicos, datos bioquímicos y alteraciones radiológicas óseas que aparecen en nuestros enfermos en tratamiento con hemodiálisis periódica, así mismo, estudiar la evolución de la osteodistrofia renal en relación con el tiempo de diálisis, el tratamiento del agua utilizada para preparar el líquido de diálisis y los diferentes esquemas terapéuticos.
- 2.- Valorar la respuesta al tratamiento con metabolitos 1 alfa-hidroxilados de la vitamina D en los pacientes en hemodiálisis con evidencia radiológica de osteodistrofia renal.
- 3.- Valorar las indicaciones de la paratiroidectomía en los pacientes con hiperparatiroidismo severo y estudiar la evolución posterior de las lesiones radiológicas óseas.
- 4.- El estudio de la evolución de las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico y de las lesiones óseas después del trasplante renal funcionante.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

MATERIAL Y METODOS

3. MATERIAL Y METODOS.

Desde enero de 1.978, en que iniciamos nuestro trabajo, hasta abril de 1.981, hemos analizado la presencia de osteodistrofia renal en 134 pacientes que estaban en tratamiento con hemodiálisis periódica desde un tiempo variable entre 1 y 10 años. Todos ellos eran enfermos con insuficiencia renal crónica terminal y tenían permitida una dieta libre en proteínas. Se estudió la aparición de síntomas clínicos en relación con la presencia de enfermedad ósea y hemos realizado una evaluación bioquímica y radiológica periódica, para estudiar la progresión de la enfermedad ósea renal a lo largo del periodo de tratamiento con hemodiálisis. Igualmente, hemos obtenido una correlación clínica, analítica y radiológica que ofreciera unas pautas diagnósticas y sirviera de guía para valorar las posibilidades terapéuticas.

Dentro de éstas, se ha hecho hincapié en el estudio prospectivo de la evolución de treinta pacientes con evidencia clínica y radiológica de hiperparatiroidismo y/u osteomalacia, que fueron tratados con 1 alfa OH-D₃ en dosis variable, que fue ajustada individualmente en cada paciente para mantener los niveles de calcio iónico normales.

Asimismo, analizamos la evolución posterior al tratamiento quirúrgico, en 9 pacientes con hiperparatiroidismo severo hipercalcémico que requirieron paratiroidectomía.

Durante este periodo de tiempo se han realizado en nuestro servicio 67 trasplantes renales y hemos estudiado prospectivamente la evolución de la osteodistrofia renal en 39 de estos enfermos trasplantados que mantuvieron una buena función renal del injerto por un periodo mínimo de seis meses.

3.1. PACIENTES EN HEMODIALISIS:

Estudiamos 134 pacientes en tratamiento con Hemodiálisis periódica entre 1 y 10 años, con edades comprendidas entre 16 y 65 años (73 varones y 61 hembras). El esquema de diálisis para la mayor parte de los pacientes osciló entre 12 y 15 horas/semana con dializador de Cuprophane entre 1 y 1,5 m² de superficie; únicamente 7 pacientes se han dializado con membrana de Poliacrilonitrilo durante un periodo mayor de 1 año. El contenido de calcio del líquido de diálisis varió entre 6,5 y 7,5 mg/100 ml.

Casi todos los pacientes han estado en tratamiento con hidróxido de aluminio oral en algún momento de la evolución de su enfermedad, para mantener los niveles de fósforo en cifras inferiores a 5,5 mg/100 ml., 36 pacientes han recibido dosis orales de vitamina D durante un periodo mayor de 3 meses (vitamina D₃, 25 OH-D₃, 1 alfa-OH-D₃ o 1,25 OH₂-D₃). 72 pacientes se dializaban en Hospital con agua desionizada, 53 pacientes se dializaban en club satélite con agua sin tratar y 9

en domicilio con agua descalcificada.

Fueron excluidos de este estudio aquellos pacientes con menos de 12 meses de tratamiento en diálisis.

Revisiones clínicas.

En todos los pacientes realizamos una revisión clínica cada 3-6 meses que incluía: anamnesis y exploración física con especial atención en los signos y síntomas relacionados con la presencia de enfermedad ósea. Así mismo, se obtenían muestras de sangre en ayunas para determinación pre diálisis de calcio total (mediante espectrofotometría de absorción atómica, valor normal 9,5-10,5 mg/100 ml.), fósforo (método de Fiske Subbarow, valor normal 3,5-4,5 mg/100 ml.) y fosfatasa alcalina (mediante autoanalizador, valor normal 2,5-4,5 UB). Las determinaciones de calcio iónico fueron realizadas con un electrodo selectivo de flujo (Orión SS-20, valor normal - 1,97-2,27 MEq/l) con una periódicidad bimensual, en todos los enfermos, a partir de Junio de 1.978. Los niveles séricos de hormona paratiroidea se median cada 6 meses mediante radioinmunoensayo usando un antisuero 34-84 C-terminal (Valor normal 1,8-4 mU/ml).

Cada 6 meses se realizaba radiología ósea completa cuya valoración incluía: grado de osteoporosis, presencia de erosiones subperiosticas, cambios del craneo y quistes pardos así como el grado de esclerosis en columna y la presencia o no de zonas de Looser y fracturas.

3.1.1. Pauta de tratamiento con metabolitos de la vitamina D (1 alfa-OH-D₃).

Hemos tratado con 1 alfa OH-D₃ a 30 pacientes en hemodiálisis que presentaban evidencia clínica, bioquímica y radiológica de hiperparatiroidismo y/u osteomalacia, durante un periodo de 6 a 20 meses. La dosis administrada osciló entre 2 y 17 microgramos/semana. En tres casos se había realizado una paratiroidectomía previa al estudio. 3 enfermos fallecieron en el curso del tratamiento por problemas no relacionados con el mismo y 6 recibieron un trasplante renal.

Se realizó en todos los casos una valoración clínica, bioquímica y radiológica antes y durante el tratamiento, que incluía determinaciones mensuales prediálisis en muestras de sangre obtenidas tras 12 horas de ayuno de calcio total, calcio iónico, fósforo, fosfatasa alcalina y hormona paratiroidea (radioinmunoanálisis, antisuero 34-84 C-terminal). Absorción intestinal de calcio 47, medida en ayunas tras la administración de 5 microcurios en 20 mg en calcio en forma de Cl₂ Ca, método modificado de Marshall y Nordin; Valor normal: 0,3-0,9 (169). Radiología ósea completa y despistaje de calcificaciones corneales mediante examen oftalmológico con lámpara de hendidura.

La dosis de 1 alfa OH-D₃ fué ajustada individualmente en cada paciente entre 2 microgramos/semana y 2,5 microgramos/día, para mantener los niveles de calcio iónico entre 1,97 y 2,27

mEq/l. En ningún caso se inició tratamiento con cifras basales de calcio iónico superiores a 2,3 mEq/l. La aparición de hipercalcemia o de efectos tóxicos (prurito, calcificaciones corneales o de tejidos blandos) condicionaron la supresión o disminución de la dosis del fármaco.

Separamos dos grupos de enfermos, dependiendo del tipo de enfermedad ósea y de la respuesta al tratamiento.

Grupo I: 10 pacientes con hiperparatiroidismo predominante: signos radiológicos de osteitis fibrosa (reabsorción subperiostica, quistes pardos y cambios del cráneo), elevados niveles de fosfatasa alcalina y de hormona paratiroidea (PTH).

Grupo II: 12 pacientes con síndrome osteomalácico predominante, con líneas de Looser, fracturas y ausencia de signos radiológicos de hiperparatiroidismo. Estos enfermos presentaban con mayor frecuencia sintomatología dolorosa ósea y debilidad muscular, así como menores niveles de fosfatasa alcalina y de PTH que el grupo anterior.

Ocho pacientes tenían una enfermedad ósea mixta con características comunes a ambos síndromes.

3.1.2 Pacientes que requirieron paratiroidectomía.

En 9 enfermos se realizó una paratiroidectomía quirúrgica, que fué subtotal en 5 casos, total en 3 y en el noveno se realizó un autoinjerto de un fragmento de glándula a ni-

INDICACIONES DE LA PARATIROIDECTOMIA

INDICACION	Nº CASOS
IPERCALCEMIA + PRURITO PERSISTENTE + SEVERO	3
IPERCALCEMIA + PRURITO + PROGRESION CALCIFICA- PERSISTENTE + SEVERO + CIONES EXTRAESQUELETICAS	6

2

SIGNOS RADIOLOGICOS PREVIOS A LA PTX

DATO RADIOLOGICO	Nº PACIENTES	%
CALCIFICACIONES ARTERIALES	4	44%
CALCIFICACIONES PERIARTICULARES	6	66%
CAMBIOS CRANEO	9	100%
EROSIONES SUBPERIOSTICAS	9	100%
QUISTES PARDOS	8	88%
OSTEOSCLEROSIS	5	55%
OSTEOPOROSIS	9	100%
LINEAS LOOSER	4	44%
FRACTURAS	4	44%

vel del antebrazo derecho. Las indicaciones de la paratiroidectomía aparecen reseñadas en la tabla 1. En 3 casos, la paratiroidectomía se indicó ante la presencia de hipercalcemia persistente y prurito severo, los otros 6 pacientes presentaban además calcificaciones extraesqueléticas progresivas. En 2 casos se había administrado, previamente a la paratiroidectomía, metabolitos de la vitamina D: 1 alfa OH-D₃ en 1 caso y 1,25 OH₂-D₃ en el otro, sin que el tratamiento se siguiera de supresión paratiroidea, desarrollando importante hipercalcemia persistente y progresivo deterioro en las lesiones radiológicas.

Las alteraciones radiológicas presentes en estos enfermos, previamente a la paratiroidectomía, se muestran en la tabla 2, todos ellos presentaban erosiones subperiósticas evidentes, cráneo de aspecto moteado, quistes pardos y osteoporosis; calcificaciones periarticulares tenían 6 pacientes y arteriales 4, que en ningún caso se acompañaron de insuficiencia arterial sintomática. Existían discretos signos radiológicos de osteomalacia asociados (líneas de Looser y fracturas) en 4 enfermos.

3.2 PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL FUNCIONANTE.

Estudiamos 39 pacientes con trasplante renal funcionando (creatinina plasmática entre 0,9-3 mg/100 ml), 25 varones y 14 hembras con edades comprendidas entre 11 y 65 años. El tiempo de evolución post-trasplante osciló entre 6 y 45 meses.

Excluimos a los pacientes con menos de 6 meses debido a las frecuentes fluctuaciones en la función renal y a la alta dosis de inmunosupresores a la que estaban sometidos. La dosis de prednisona, aunque muy variable, osciló entre el cuarto y sexto mes entre 15 y 30 mg/día y a partir del doceavo mes fué de 0,2 mg/Kg de peso corporal. Todos los pacientes, sobre todo en los primeros 6 meses, estaban en tratamiento con antiácidos (hidroxido de aluminio) en minimas dosis para mejorar la tolerancia gástrica a los esteroides.

Controles clínicos, analíticos y radiológicos.

En todos los pacientes realizamos una revisión clínica cada tres meses que incluía anamnesis y exploración física, y se realizaron las siguientes determinaciones tras 12 horas de ayuno: calcio plasmático total, calcio iónico, fósforo, fosfatasa alcalina, creatinina plasmática y PTH mediante radioinmunoensayo con antisuero 34-84 C-terminal contra hormona paratiroidea bovina marcada con I 125.

Se realizó, en todos los pacientes trasplantados, un estudio radiológico óseo completo, cada 6 meses, que incluía en su valoración: grado de osteoporosis, presencia de erosiones subperiósticas, cambios del cráneo y quistes pardos, así como el grado de esclerosis en columna, la presencia o no de zonas de Looser y fracturas y la presencia de signos radiológicos de necrosis aséptica ósea.

3.2.1. Estudio de la función paratiroidea en pacientes trasplantados.

En 12 pacientes trasplantados con buena función renal

(creatinina plasmática menor de 1,3 mg/100ml) que presentaban cifras elevadas de PTH, se determinó igualmente la PTH con antisuero dirigido contra el fragmento 1-34,N-terminal de hormona paratiroidea bovina, que también reacciona con la forma glandular intacta de la hormona, al mismo tiempo que se realizaban el resto de las determinaciones bioquímicas. Tras estas determinaciones basales, en estos pacientes, se realizó una infusión de 4mg/Kg de calcio iónico durante 3 horas, a lo largo de la cual se obtuvieron muestras de sangre para determinaciones horarias de calcio iónico, calcio total, fósforo y PTH (C-terminal y N-terminal). En este estudio se utilizaron como referencia los valores bioquímicos obtenidos en 25 controles sanos, que tenían una creatinina plasmática menor de 1,3 mg/100 ml.

3.3. ANALISIS ESTADISTICO.

La comparación de las medias de los diferentes grupos fue analizada mediante el test de Student para datos apareados y no apareados.

La frecuencia de aparición de los síntomas clínicos en los pacientes en hemodiálisis con diferentes tipos de enfermedad ósea radiológica fue calculada mediante la distribución Chi cuadrado. La relación clínica, bioquímica y radiológica ósea en los pacientes en diálisis fue realizada con los síntomas clínicos y las medias de los datos bioquímicos obtenidos los 6 meses previos a la aparición de los hallazgos radiológicos.

Se ha utilizado la regresión lineal para analisis de las correlaciones.

Un valor de "p" superior a 0,05 se considera no significativo.

R E S U L T A D O S

R E S U L T A D O S

4. RESULTADOS.

4.1. ENFERMEDAD OSEA EN HEMODIALISIS: CORRELACION CLINICA, BIOQUIMICA Y RADIOLOGICA.

Síntomas clínicos.

Encontramos prurito en 38 pacientes (28%) y debilidad muscular en 26 (19%). En 9 enfermos la asociación de dolor y debilidad muscular era tan severa, como para dificultar la deambulación de modo importante (tabla 3).

Hallazgos radiológicos. (figuras 2-10)

Osteítis fibrosa: En 32 enfermos (24%) existían signos radiológicos de hiperparatiroidismo, todos ellos tenían erosiones subperiósticas en alguna zona del esqueleto, con mayor frecuencia en las falanges distales. Encontramos quistes parados en 23 (17%) y cambios del cráneo con típico aspecto moteado "sal y pimienta" en 20 (15%); 4 de estos pacientes, que presentaban únicamente signos radiológicos de osteítis fi-

brosa quística tenían dolor óseo y existía debilidad muscular en tres de ellos. El síntoma mas característico asociado a la presencia radiológica de hiperparatiroidismo fué el prurito, que aparecía en la mitad de los pacientes (tabla 4).

Osteomalacia: Encontramos signos radiológicos de osteomalacia (zonas de Looser y fracturas) en 29 (22%). En estos enfermos se objetivó, así mismo, una disminución en la densidad ósea mas importante que en los pacientes con osteítis fibrosa y además presentaban alta incidencia de síntomas clínicos.

Nueve de los enfermos estudiados presentaban una enfermedad ósea mixta, con lesiones radiológicas de osteítis fibrosa asociadas a zonas de Looser y fracturas y una marcada reducción en la densidad ósea. Todos ellos llevaban mas de 3 años en tratamiento con hemodiálisis y presentaban importante sintomatología dolorosa ósea y debilidad muscular, con pobre rehabilitación condicionada por la gravedad de su afectación ósea.

Otros hallazgos radiológicos: La presencia de osteoporosis es un hallazgo casi constante; existía osteoesclerosis en columna en 15 (11%) de nuestros enfermos. Observamos un alto porcentaje de pacientes con calcificaciones vasculares visibles radiológicamente (28%) y 29 enfermos (22%) tenían calcificaciones en tejidos blandos con localización periartricular en la mayor parte de ellos.

Relacionado con los datos clínicos y los signos radiológicos

encontramos que el dolor óseo y la debilidad muscular aparecen frecuentemente asociados a la presencia radiológica de osteomalacia y no de osteítis fibrosa. En nuestra experiencia, la presencia de enfermedad ósea sintomática (dolor óseo, debilidad muscular y miopatía) preceden a la aparición de fracturas espontáneas en los pacientes con importante osteopenia radiológica y zonas de Looser (tabla 5).

Tabla 3

SINTOMATOLOGIA CLINICA

Sintomatologia	N.º	%
Dolor óseo.....	35	26
Debilidad muscular.....	26	19
Miopatía severa.....	9	7
Prurito	38	28

Tabla 4

HALLAZGOS RADIOLOGICOS

	N.º	%
Osteoporosis	100	75
Erosiones subperiósticas	32	24
Quistes pardos	23	17
Moteado del cráneo.....	20	15
Zonas de Looser, fracturas.....	29	22
Osteoesclerosis en columna	15	11
Calcificaciones vasculares.....	38	28
Calcificaciones tejidos blandos.....	29	22



FIGURA 2

Hiperparatiroidismo radiológico: Reabsorción subperióstica en falanges con desprendimiento de la extremidad de la falange distal del 12º dedo de la mano izquierda. Destrucción ósea en pubis, por reabsorción subperióstica en un paciente con mas de 3 años en programa de hemodiálisis.



FIGURA 3

Cambios radiológicos del crá
neo, típicos y severos, de -
hiperparatiroidismo: moteado
granular difuso asociado a
defectos focales radiolucen-
tes.





FIGURA 4

Quistes pardos de la segunda falange del primer dedo en un paciente con hiperparatiroidismo urémico en hemodiálisis.



FIGURA 5

Osteoesclerosis en un paciente con insuficienc
cia renal crónica .

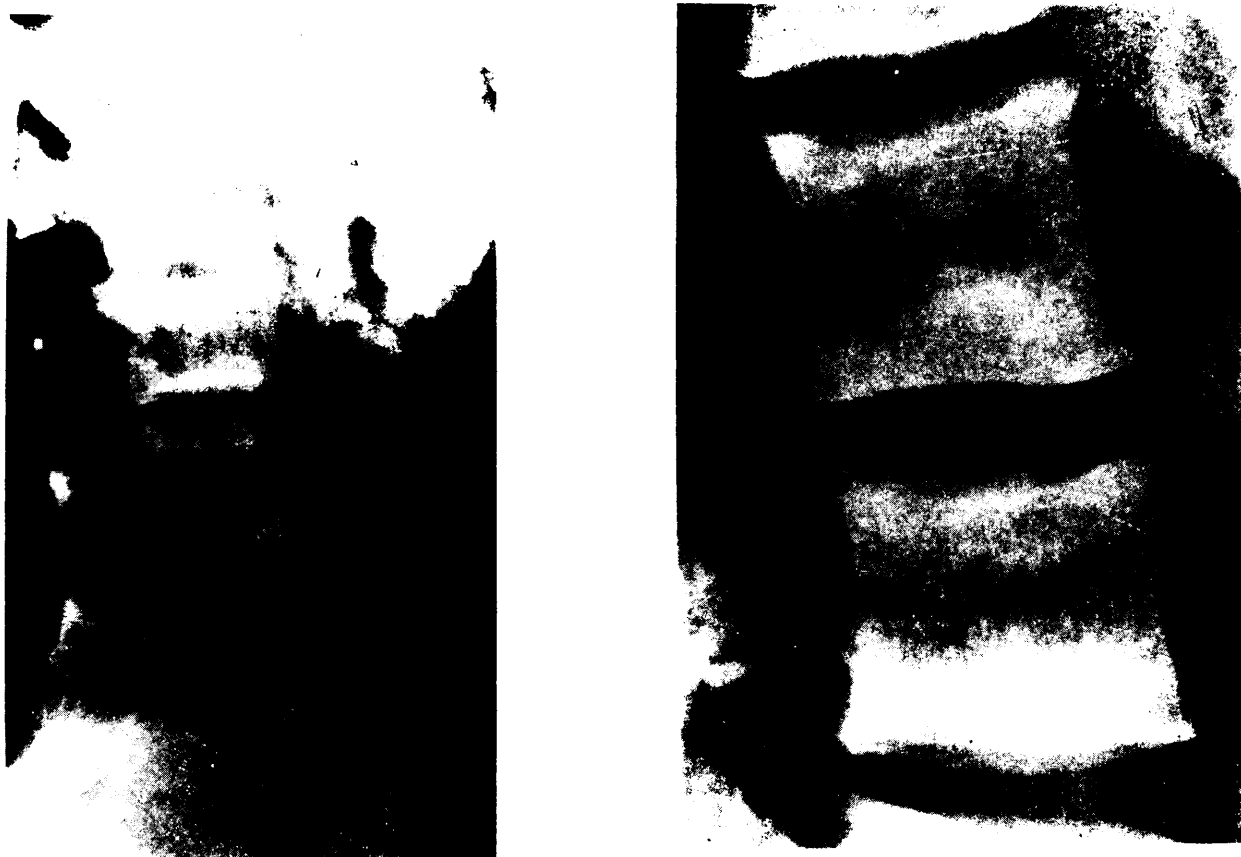


FIGURA 6

Imagen radiológica en "jersey de rayas" característica de esclerosis ósea en los pacientes con insuficiencia renal crónica. Aumento de la densidad radiológica periférica con hiperclaridad central en el cuerpo vertebral.

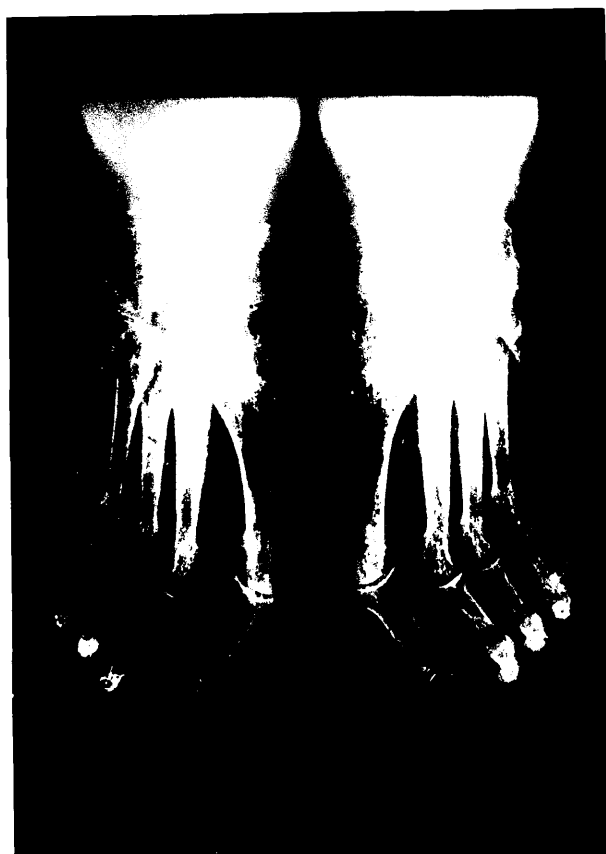


FIGURA 7

Osteoporosis: Dato radiológico constante en los pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con hemodiálisis periódica.



FIGURA 8

Signos radiológicos de osteomalacia: importante osteoporosis. (imagen superior) y fractura - múltiple espontánea de la escápula, en un paciente en hemodiálisis con severa enfermedad ósea sintomática. Imagen inferior: "pseudofractura" o zona de Looser escapular.





FIGURA 9

Calcificación metastásica periarticular y mioma
uterino calcificado en una paciente en hemodiálisis
con hiperparatiroidismo secundario.



FIGURA 10

Calcificaciones vasculares en hemodiálisis: se puede observar como ambas arterias pedias están calcificadas.

CORRELACION ENTRE SINTOMAS CLINICOS Y CAMBIOS RADIOLOGICOS

	Erosiones moteado cráneo quistes pardos		Zonas Looser fracturas		Erosiones Quistes pardos Looser y fracturas	
	N = 32	p	N = 29	p	N = 9	p
olor óseo (35).....	4 (12 %)	NS	18 (62 %) < 0,001		8 (88 %) < 0,001	
bilidad muscular (26)..	3 (9 %)	NS	15 (51 %) < 0,01		9 (100 %) < 0,001	
iopatía (9).....	0		6 (20 %) < 0,05		3 (33 %) < 0,01	
urito (38)	15 (47 %)	< 0,01	3 (10 %) NS		6 (65 %) < 0,001	

s números entre paréntesis representan el total de enfermos que presentan alteraciones radiológicas un síntoma clínico específico.

s porcentajes entre paréntesis representan el % de enfermos con alteraciones radiológicas en los e se objetivó un determinado síntoma clínico.

calculada mediante distribución Chi cuadrado. NS = p > 0,05.

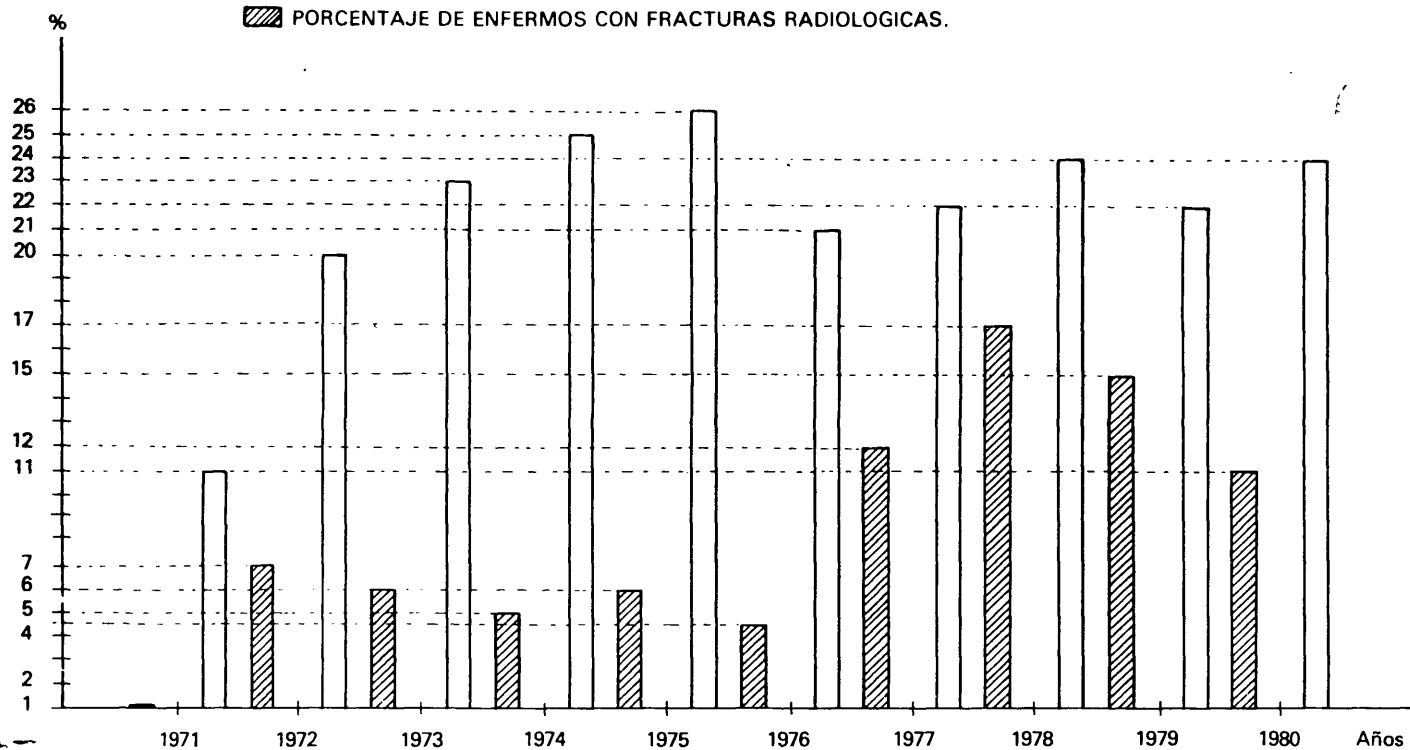
ESTUDIO BIOQUIMICO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS DE PACIENTES CON EMFERMEDAD OSEA RADIOLOGICA

	Erosiones moteado cráneo quistes pardos		Zonas Looser fracturas		Erosiones quistes pardos Looser y fracturas	
	N = 32		N = 29	p	N = 9	p
t mg %	8,9 ± 1,03		9,4 ± 0,9 < 0,05		10,1 ± 0,85 < 0,01	
+ + meq/l.....	1,98 ± 0,24		2,16 ± 0,17 < 0,01		2,18 ± 0,22 < 0,01	
g %.....	4,8 ± 0,7		5 ± 0,57 NS		5,08 ± 0,6 NS	
...UB.....	8,9 ± 3,6		4,8 ± 0,5 < 0,001		6,9 ± 0,98 < 0,001	
mu/ml.....	31 ± 9,8		15 ± 7,1 < 0,001		24,3 ± 7,1 < 0,05	

lculada mediante test de Student, comparando los pacientes con signos radiológicos de hiperpa-
oidismo (erosiones, cambios del cráneo y quistes pardos) con cada uno de los otros dos grupos.
: Calcio total; Ca⁺⁺: Calcio iónico; P: Fósforo; FA: Fosfatasa alcalina; PTH: Hormona parati-
ea.

Figura 11

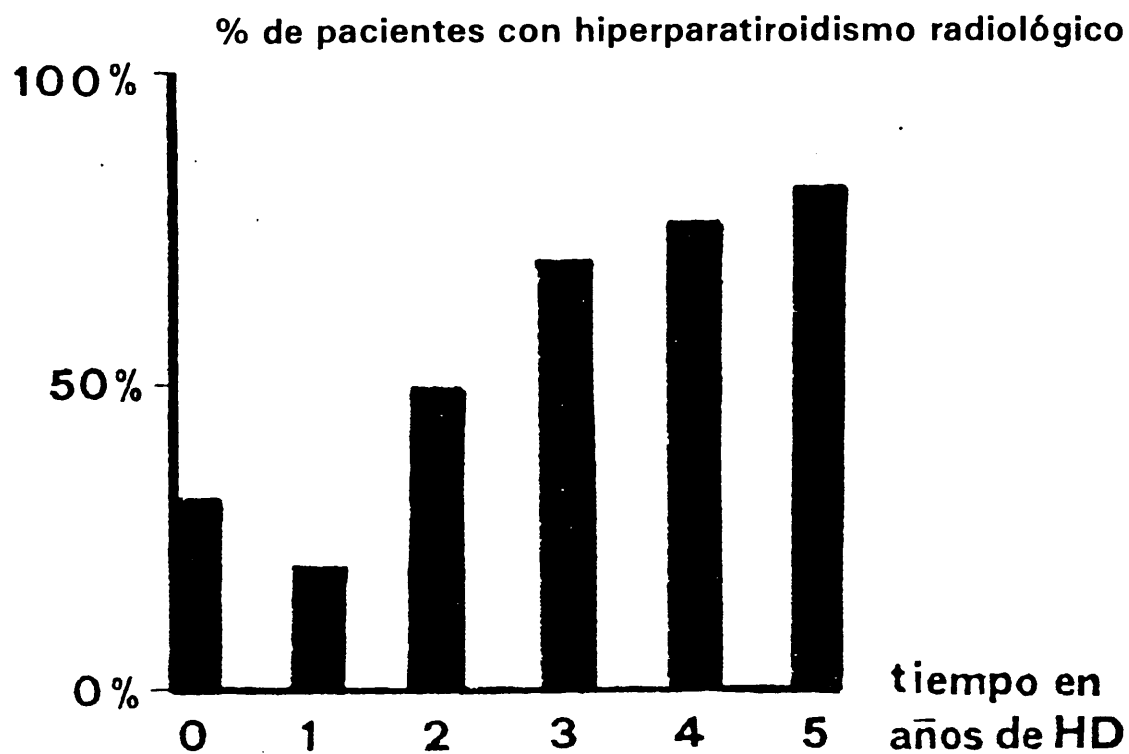
□ PORCENTAJE DE ENFERMOS CON EROSIONES SUBPERIOSTICAS.
▨ PORCENTAJE DE ENFERMOS CON FRACTURAS RADIOLOGICAS.



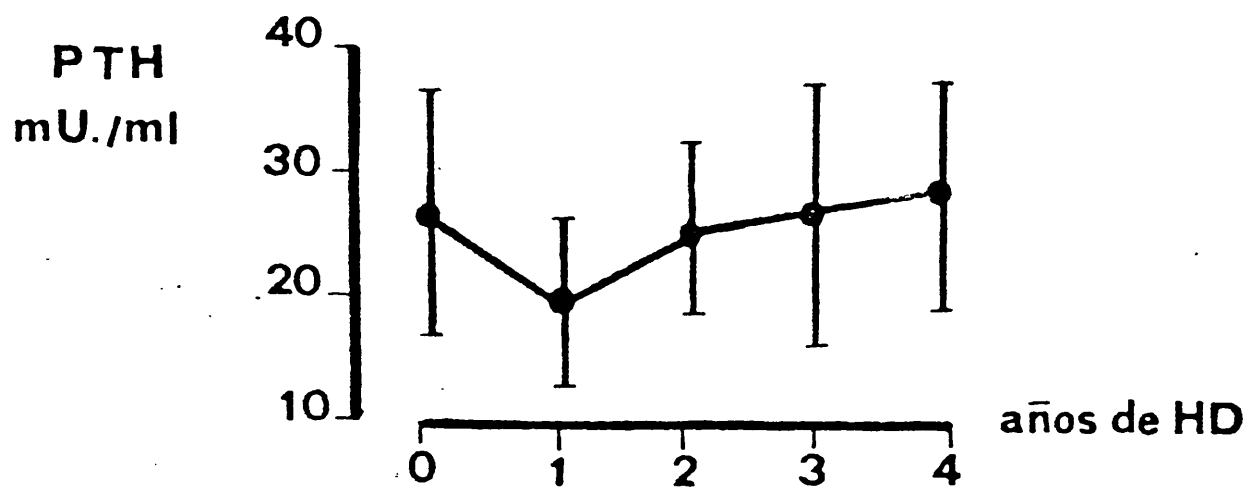
FRECUENCIA DE DOLOR OSEO, MIOPATIA Y FRACTURAS EN PACIENTES EN HEMODIALISIS EN RELACION CON TRATAMIENTO DEL AGUA

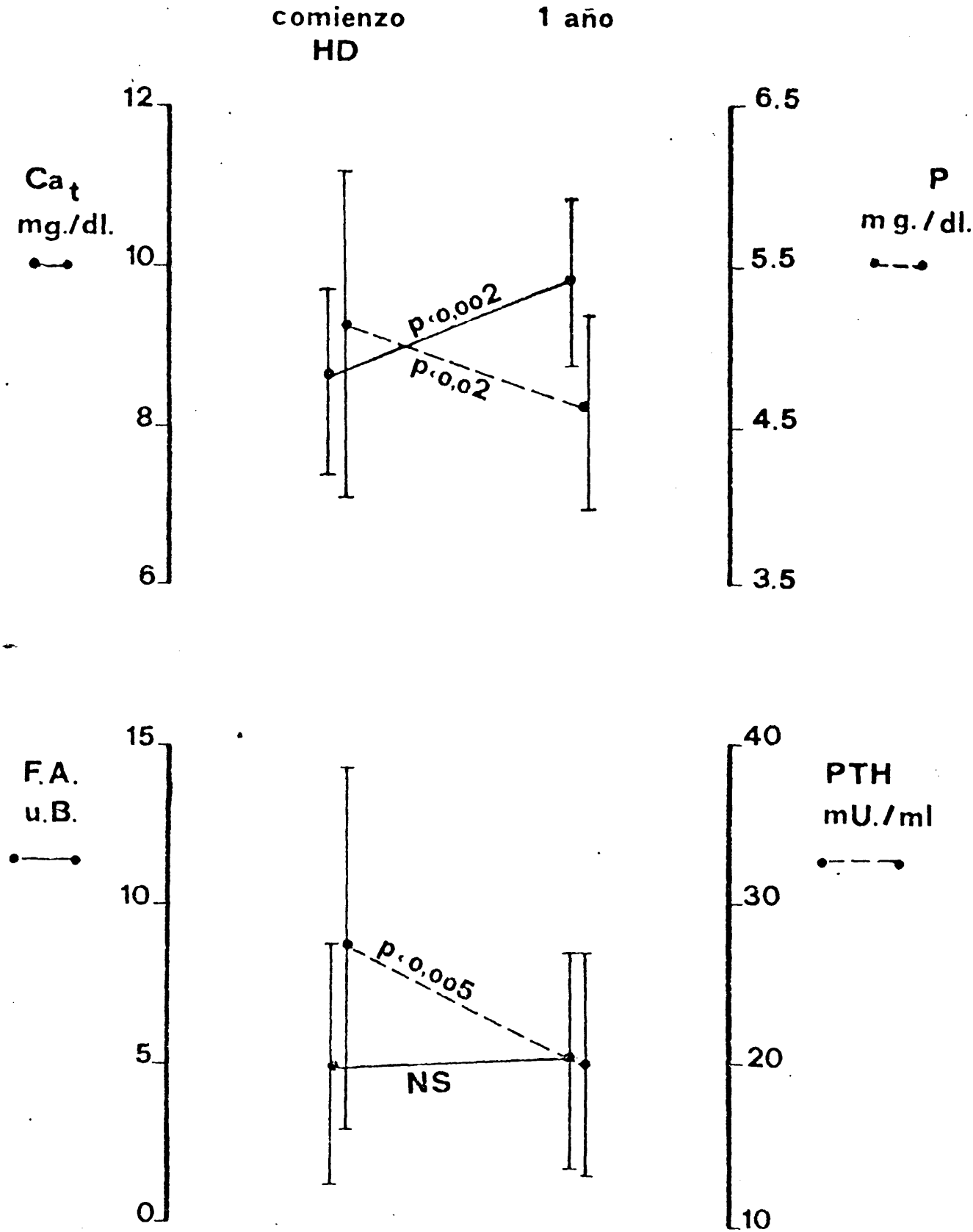
Tipo de diálisis, tratamiento del agua	Dolor óseo	Debilidad muscular	Fracturas
Hospitalaria, agua desionizada (área hospitalaria) (n = 72)	21 (29 %)	15 (21 %)	16 (22 %)
Club satélite, agua sin tratar (área hospitalaria) . (n = 53)	14 (26 %)	11 (21 %)	11 (21 %)
Domiciliaria, agua blanda (otras áreas)..... (n = 9)	0	0	1 (11 %)
Total..... (n = 134)	35 (26 %)	26 (19 %)	28 (21 %)

figura 12

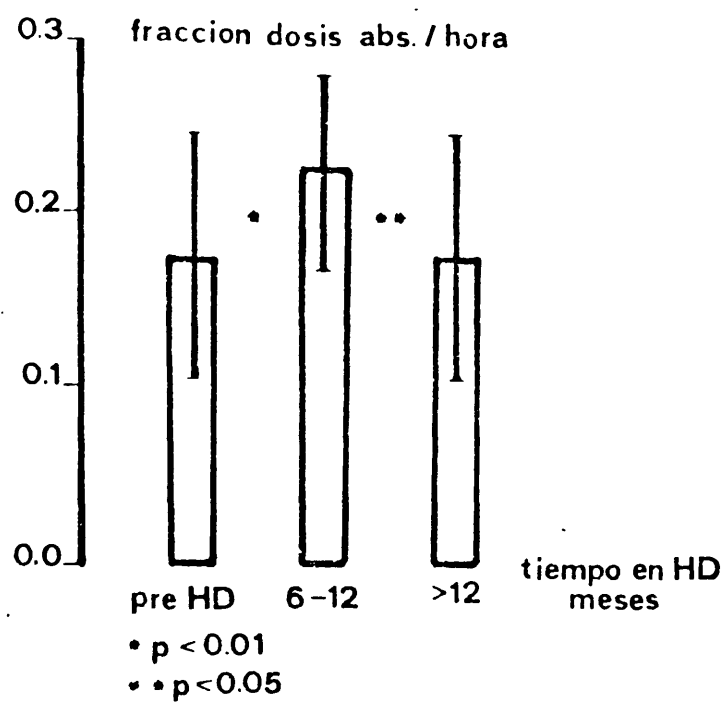


Porcentaje de pacientes con signos radiológicos de hiperparatiroidismo en relación con el tiempo de tratamiento con hemodiálisis. En el gráfico de abajo, se puede observar los niveles medios \pm SD de hormona paratiroidea (PTH) en relación con el número de años que permanecen en tratamiento con diálisis.

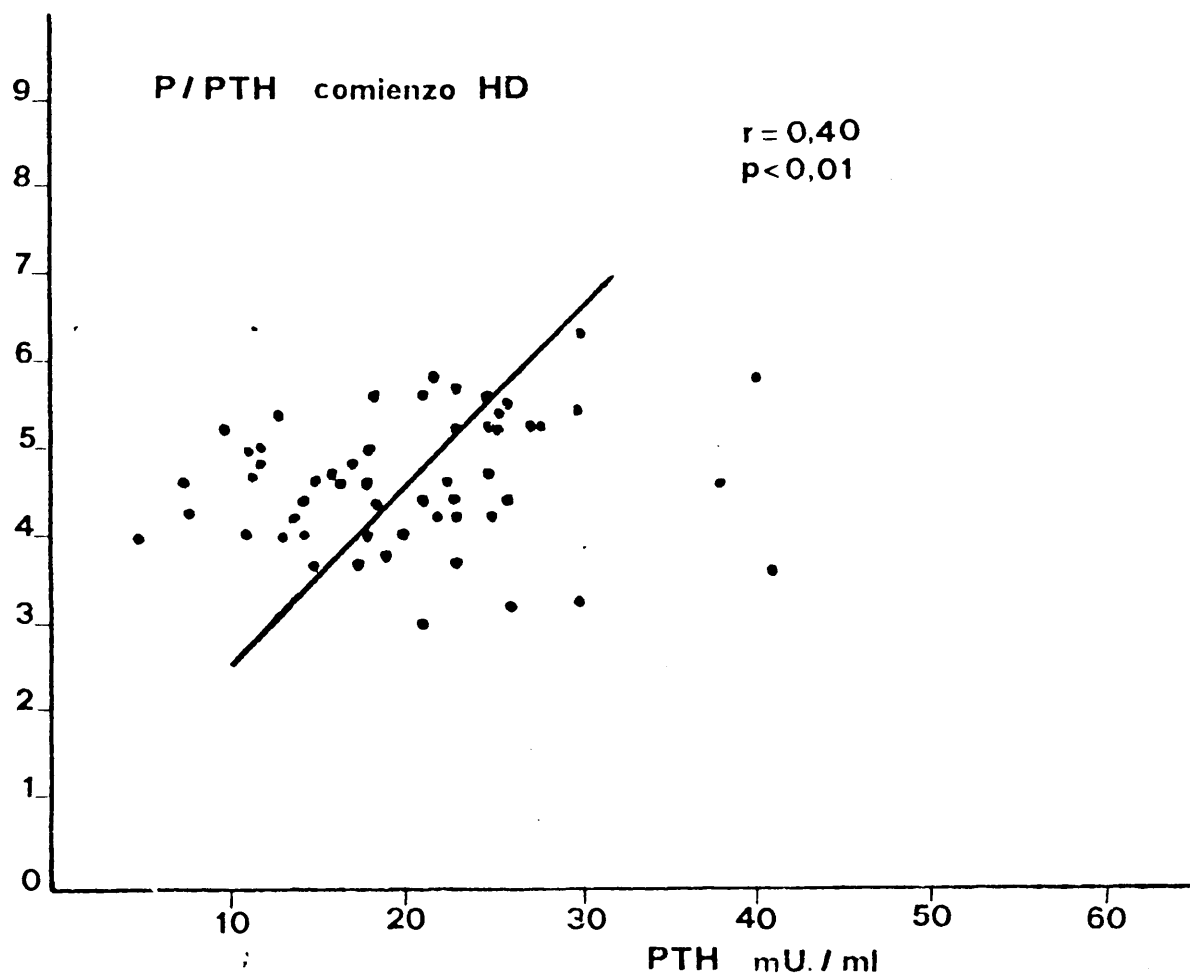




Niveles medios \pm SD de la total (Ca_t), fósforo (P), Fosfatasa alcalina (FA) y hormona paratiroidea (PTH) al inicio y al año de tratamiento con hemodiálisis. Test de Student. NS = $p > 0.05$.



Valores medios \pm SD de la absorción intestinal de Ca^{47} en pacientes con insuficiencia renal crónica previos a la inclusión en programas de hemodiálisis, entre 6 y 12 meses y con más de 12 meses de tratamiento en diálisis.



Correlación Lineal entre los niveles de fósforo (P) y de hormona paratiroidea (PTH) en pacientes con insuficiencia renal crónica previamente a la inclusión en programa de hemodiálisis.

Datos bioquímicos

Los pacientes con signos radiológicos de osteomalacia - tenían cifras prediálisis de calcio total y de calcio iónico significativamente mas elevadas que los pacientes - con osteítis fibrosa ($9,4 \pm 0,9$ versus $8,9 \pm 1,03$ mg/100 ml, $p < 0,05$) ($2,16 \pm 0,17$ versus $1,98 \pm 0,24$ mEq/l., $p < 0,001$); y los niveles de PTH, significativamente menores ($15 \pm 7,1$ versus $31 \pm 9,8$ mU/ml., $p < 0,001$).

La elevación de fosfatasa alcalina aparece como dato - bioquímico característico de la presencia de osteítis fibrosa ($8,9 \pm 3,6$ UB); por el contrario, los pacientes con osteomalacia tenían normales o discretamente elevadas las cifras de fosfatasa alcalina ($4,8 \pm 0,5$ UB).

No encontramos diferencias significativas en los valores de fósforo entre ambos grupos (tabla 6).

4.2 EVOLUCION DE LA OSTEODISTROFIA RENAL EN HEMODIALISIS

Las alteraciones óseas de hiperparatiroidismo encontradas en nuestros pacientes al comienzo del tratamiento con diálisis, mejoran progresivamente a lo largo del tiempo de permanencia en hemodiálisis, en un número importante de casos. A pesar de ello, hemos encontrado lesiones radiológicas severas de hiperparatiroidismo en 9 de nuestros enfermos con mas de tres años en tratamiento con hemodiálisis; 22 de los pacien

tes con hiperparatiroidismo han sido tratados con metabolitos de la vitamina D. Ninguno tenía niveles elevados de calcio total o de calcio iónico al iniciar el tratamiento, y objetivamos mejoría radiológica en el 55% de estos enfermos.

Nueve de los pacientes con signos radiológicos de hiperparatiroidismo requirieron extirpación quirúrgica de las glándulas paratiroides, que se indicó ante la aparición de prurito rebelde y/o hipercalcemia persistente; 4, de estos, presentaron, posteriormente a la paratiroidectomía, mayor sintomatología dolorosa ósea, osteopenia progresiva y fracturas múltiples.

En nuestro Centro, no encontramos variaciones en la incidencia de osteítis fibrosa en los diferentes años, en cambio, la presencia de fracturas espontáneas con signos radiológicos de osteomalacia fue mas elevada en los años 1.977-79 (Figura 11). Este tipo de enfermedad ósea aparece con mas frecuencia en aquellos pacientes con mayor tiempo de tratamiento en diálisis, pero no hemos encontrado correlación estadística entre el tiempo de permanencia en el programa de hemodiálisis y la aparición de los datos clínicos o signos radiológicos.

Las diferencias en la aparición de síntomas y signos radiológicos de osteomalacia, en relación con el tratamiento del agua, se analizan en la tabla 7. La frecuencia de aparición de enfermedad ósea sintomática fue menor en nuestros pacientes en diálisis domiciliaria, todos ellos dializados fuera de muestra

área hospitalaria. Así mismo, en nuestra experiencia, el tratamiento mediante desionización del agua no evita la aparición de este síndrome óseo.

En la figura 12 se muestra la progresión del hiperparatiroismo a lo largo del tiempo en diálisis. El 36% de los pacientes, presentaban signos radiológicos de osteítis fibrosa quística (erosiones subperiósticas, quistes pardos, aspecto moteado del cráneo) al comienzo del tratamiento dialítico, mejorando a lo largo del primer año de hemodiálisis en 13 casos. Las lesiones de hiperparatiroidismo aparecen y progresan a lo largo del tiempo en, al menos, 31 pacientes. Los enfermos dializados durante más de 4 años presentan una marcada incidencia en los signos radiológicos de hiperparatiroidismo, que aparecen en el 75% de ellos.

Esta disminución en la incidencia de lesiones radiológicas de osteítis fibrosa quística, tras el primer año de diálisis, sería consecuencia de la mejoría bioquímica observada simultáneamente: normalización de los niveles plasmáticos de calcio ($8,6 \pm 1$ mg/dl. a $9,7 \pm 0,98$ mg/dl tras el primer año, $p < 0,002$ y de fósforo ($5,2 \pm 1$ a $4,6 \pm 0,6$ mg/dl., $p < 0,02$) y descenso significativo en los niveles séricos de PTH ($27,7 \pm 11$ a $19,9 \pm 7$, $p < 0,005$)(fig.nº13). probablemente secundaria a la mejoría evidenciada a lo largo de los primeros meses de hemodiálisis, en la absorción intestinal de calcio ($0,17 \pm 0,07$ a $0,225 \pm 0,06$ a los 6-12 meses , $p < 0,001$)(fig.nº 14).

Los niveles de PTH, al comienzo del tratamiento ($27,7 \pm$

11 mU/ml), guardan correlación con las cifras de fósforo ($r=0,40$ $p<0,001$) (Fig.nº 15), descendiendo significativamente su valor medio tras el primer año ($19,9 \pm 7$ mU/ml), para posteriormente elevarse progresivamente (fig.nº 12), en forma similar al deterioro en la absorción intestinal de calcio, en aquellos pacientes sometidos a hemodiálisis por periodos superiores al año (fig.nº 14).

4.3. EFEECTO DEL TRATAMIENTO CON 1 ALFA-OH-D₃.

Modificaciones bioquímicas.

En la tabla 8 mostramos las modificaciones bioquímicas en los pacientes tratados con 1 alfa OH-D₃ entre 6 y 20 meses (tiempo medio de tratamiento, 10 ± 5 meses). Se evidenció una elevación significativa en los niveles prediálisis de calcio total ($9,99 \pm 1,10$ vs $9,24 \pm 1,20$ mg/100 ml., $p<0,01$), ($2,27 \pm 0,23$ vs $1,93 \pm 0,20$ mEq/l, $p<0,001$) y fósforo ($5,33 \pm 0,66$ vs $4,88 \pm 0,80$ mg/100 ml. $p<0,01$), junto con mejoría en la absorción intestinal de Ca.⁴⁷ ($0,13 \pm 0,15$ a $0,29 \pm 0,03$ $p<0,001$), correlacionándose ésta con la dosis de fármaco administrada ($r = 0,93$ $p<0,001$) (fig.nº 16).

La fosfatasa alcalina descendió significativamente ($6,6 \pm 4,15$ vs $9,10 \pm 7,14$ UB $p<0,05$) y no se objetivó una reducción significativa en los niveles de PTH ($22,1 \pm 11$ vs $26,2 \pm 2$).

Se analizaron separadamente los efectos del tratamiento sobre dos grupos de pacientes.

Los pacientes del primer grupo, con hiperparatiroidismo predominante, respondieron con marcado descenso en los niveles de fosfatasa ($23 \pm 1,23$ a $14,17 \pm 1,06$ UB $p < 0,005$) y de PTH ($34,07 \pm 5,9$ a $29,02 \pm 5,6$ mU/ml.)(fig.nº17).Únicamente un paciente de los incluidos en este grupo presentó elevación de fosfatasa alcalina y PTH en el curso del tratamiento, desarrollando hipercalcemia persistente, por lo que se propuso paratiroidectomía. En los pacientes del segundo grupo que presentaban signos radiológicos predominantes de osteomalacia, no se evidenció variación significativa de fosfatasa alcalina ($5,4 \pm 0,6$ a $4,98 \pm 0,45$ UB) ni PTH ($24 \pm 1,9$ a $23,6 \pm 2,1$ mU/ml).

Variaciones clínicas y radiológicas.

En la tabla 9 resumimos las modificaciones clínicas y radiológicas en el curso del tratamiento. La sintomatología dolorosa ósea, que estaba presente en 19 pacientes (63% del total), mejoró en 9 (47%), no se modificó en 6 (31%) y empeoró en 4 (21%). La debilidad muscular (19 pacientes, 63% del total) sólo mejoró en 5 casos (21%), no se evidenció disminución en la incidencia de fracturas, apareciendo otras nuevas en 12 pacientes (80%) de los 15 (50% del total) que las presentaban al comienzo del estudio, y las zonas de Looser sólo mejoraron en uno de 10 casos (10%).

Los signos radiológicos de hiperparatiroidismo mejoraron en un elevado porcentaje de enfermos; disminuyó la reabsorción subperióstica en 10 (55%) y los cambios de cráneo en 5

(31%), evidenciándose empeoramiento de ambos únicamente en un paciente, que también presentó elevación en los niveles de fosfatasa alcalina y PTH.

Dosis:

La dosis de 1 alfa OH-D₃, administrada en cada paciente, fué la necesaria para elevar los niveles de calcio iónico hasta límites normales (1,97 - 2,27 mEq/l.) y, por tanto, debió ser ajustada individualmente en cada caso entre un mínimo de 2 microgramos/semana y un máximo de 2,5 microgramos/día. La dosis media semanal en los pacientes del primer grupo fué de 7 ± 4 microgramos, mientras que en los del segundo grupo era de 4 ± 1 microgramos (diferencia estadísticamente significativa, $p < 0,005$). Este hecho se consideró condicionado por los distintos niveles de calcio iónico iniciales en ambos grupos (grupo I; $1,98 \pm 0,2$; grupo II: $2,16 \pm 0,2$ mEq/l., $p < 0,001$) (tabla 10).

Es de señalar que pequeños incrementos en la dosis mínima necesaria para mantener los niveles de calcio en la normalidad produjeron fácilmente hipercalcemia, lo que sugiere que la dosis terapéutica se mantiene entre límites muy estrechos en cada paciente.

Complicaciones (tabla 11)

La hipercalcemia por sobredosis fué un hecho frecuente en el curso del tratamiento. Se evidenció, al menos en una ocasión, en un elevado porcentaje de pacientes (10 enfermos, 33%). Fué siempre reversible, corrigiéndose con la disminución o supresión del fármaco, excepto en el paciente, al que

ARIACIONES DE CALCIO TOTAL, CALCIO IONICO, FOSFORO, FOSFATASA ALCALINA, PTH Y ABSOR-
ION INTESTINAL DE CA⁴⁷ EN 30 PACIENTES EN HEMODIALISIS TRATADOS CON 1-ALFA OH-D₃.

	VALOR NORMAL	BASAL	1 ALFA OH-D ₃	SIGNIFICACION P
Ca ⁺ mgr / 100 ml	9.50 - 10.50	9.24 ± 1.10	9.99 ± 1.2	< 0.01
Ca ⁺⁺ meq / l	1.97 - 2.27	1.93 ± 0.20	2.27 ± 0.23	< 0.001
P mgr / 100 ml	3.50 - 4.50	4.83 ± 0.80	5.33 ± 0.66	< 0.01
F. A U. B	2.50 - 4.50	9.10 ± 7.14	6.60 ± 4.15	< 0.05
PTH mu / ml	1.80 - 4.00	26.30 ± 12	22.10 ± 11	NS
Ca 47 Fracc. dosis absor. / hora	0.30 - 0.90	0.13 ± 0.015	0.29 ± 0.03	< 0.001

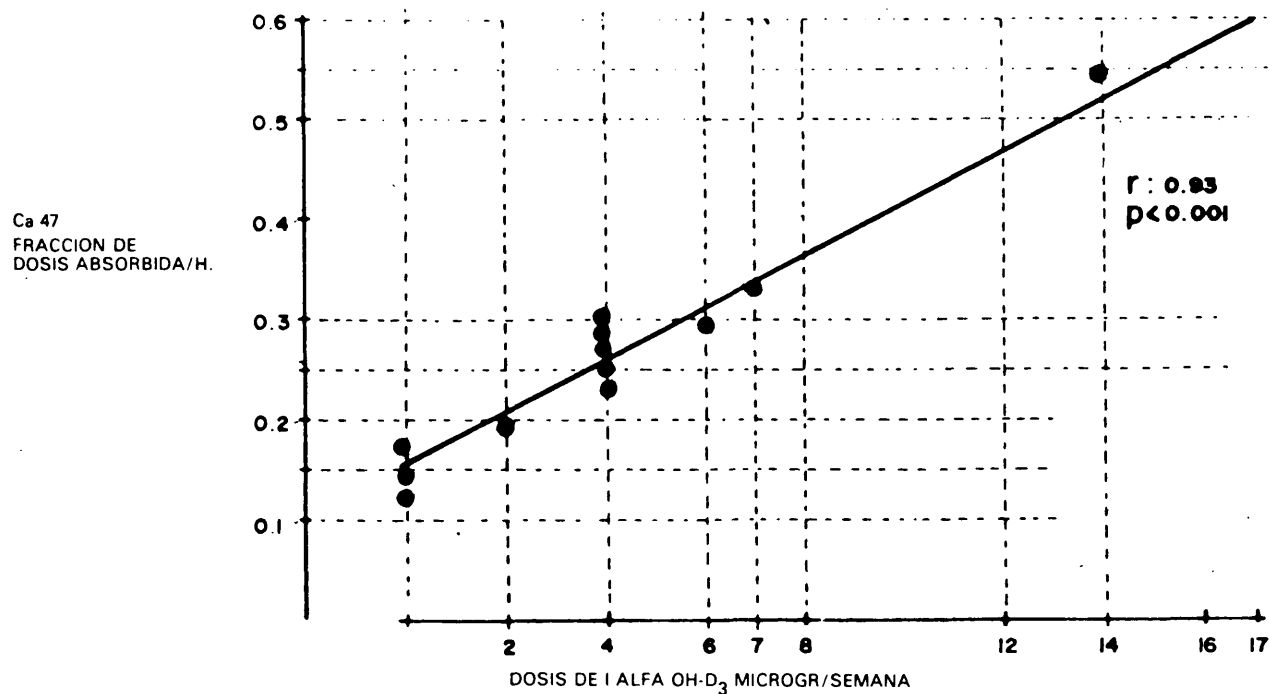
■...VALORES MEDIOS PREDIALISIS ± S.D. PREVIOS Y A LOS 5 MESES DE TRATAMIENTO CON 1 ALFA OH-D₃.
●...NS = NO SIGNIFICATIVO.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON 1-ALFA OH-D₃ EN 30 PACIENTES EN HEMODIALISIS. DATOS CLINICOS Y RADIOLOGICOS. (%): PORCENTAJE DE ENFERMOS EN LOS QUE APARECE EL SINTOMA SOBRE EL TOTAL DE 30 PACIENTES. (%):PORCENTAJE SOBRE EL NUMERO DE ENFERMOS QUE PRESENTAN EL SINTOMA AL COMIENZO DEL ESTUDIO.

	AUMENTO		NO VARIACION		DISMINUCION	
	Nº PACIENTES	%	Nº PACIENTES	%	Nº PACIENTES	%
DOLOR OSEO Nº=19 (63.3 %)	4	21 %	6	31 %	9	47 %
DEBILIDAD MUSCULAR Nº=19 (63.3 %)	5	25 %	10	50 %	5	25 %
REABS. SUBPERIOSTICA Nº=18 (60 %)	1	5.5 %	7	38 %	10	55.5 %
CAMBIOS CRANEO Nº=16 (53.3 %)	1	6 %	11	68 %	5	31 %
QUISTES PARDOS Nº=8 (26.6 %)	0		7	87 %	1	12 %
ZONAS LOOSER Nº=10 (33.3 %)	5	50 %	4	40 %	1	10 %
FRACTURAS Nº=15 (50 %)	12	80 %	3	20 %	0	

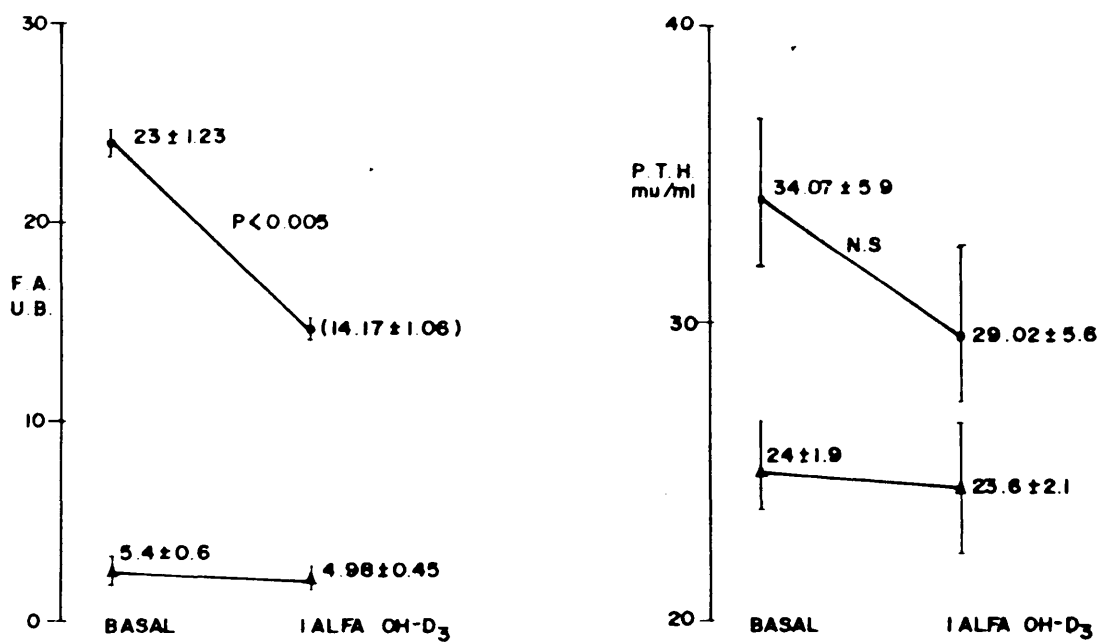
Figura 16

-96-



Absorción intestinal de Ca⁴⁷ en relación con la dosis de 1-alfa OH-D₃ administrada.

Figura 17



- PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO
- ▲ PACIENTES CON ZONAS DE LOOSER. FRACTURAS

Valores medios \pm SD fosfatasa alcalina y PTH, previos y posteriores al tratamiento con 1-alfa OH-D₃ en pacientes en hemodiálisis, agrupados según datos radiológicos.

RELACION ENTRE CA IONICO AL COMIENZO DEL TRATAMIENTO Y LA DOSIS DE 1-ALFA OH-D₃ TOLERADA EN AMBOS GRUPOS DE PACIENTES.

	GRUPO I (H.P.T.H.)	GRUPO II (O.M.)	T. TEST
Ca ⁺⁺ INICIAL meq / l	1.89 ± 0.2	2.16 ± 0.2	P < 0.001
DOSIS DE 1-αOH-D ₃ μg / SEMANA	7 ± 4	4 ± 2	P < 0.025

Ca⁺⁺ Calcio Iónico; HPTH: Hiperparatiroidismo; OM: Osteomalacia.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO CON 1-ALFA OH-D₃ EN PACIENTES EN HEMODIALISIS.

	HIPERCALCEMIA	APARICION Y/O AUMENTO DE CALCIFICACIONES METASTASICAS		
		CALCIFICACIONES CORNEALES	PRURITO	CALCIFICACIONES TEJIDOS BLANDOS
Nº DE PACIENTES	10 (33.3%)	7 (23.3%)	10 (33.3%)	8 (26.6%)

■ HIPERCALCEMIA = Ca⁺⁺ > 2.30 meq/l

nos referimos anteriormente, portador de un hiperparatiroidismo autónomo que desarrolló hipercalcemia persistente.

Diez pacientes (33%) del total presentaron prurito en el curso del tratamiento, y evidenciamos aparición o aumento de calcificaciones corneales en 7 (23% del total) y tejidos blandos en 8 (26% del total).

La incidencia de complicaciones fué mayor entre los 12 pacientes incluídos en el segundo grupo, 5 de los cuales (42%) presentaron prurito, 4 (33%) calcificaciones corneales y 5 (42%) en otros tejidos. Unicamente en un paciente (10%) del primer grupo aparecieron calcificaciones corneales durante el estudio y en ningún caso en tejidos blandos.

4.4. EFEECTO DE LA PARATIROIDECTOMIA.

En nueve pacientes se realizó paratiroidectomía ante la presencia de un hiperparatiroidismo hipercalcémico (tabla 1).

Las alteraciones radiológicas presentes en estos enfermos, previamente a la paratiroidectomía, son las que se muestran en la tabla 2, todos ellos, presentaban lesiones radiológicas evidentes de osteítis fibrosa quística; calcificaciones periarticulares tenían seis pacientes y arteriales 4, que en ningún caso se acompañaron de insuficiencia arterial sintomática.

La paratiroidectomía fué subtotal en cinco casos, total en tres y en el noveno se realizó un autoinjerto de un fragmento de glándula a nivel del antebrazo.

El peso de las glándulas extirpadas osciló entre 200 y 6.000 mg. (tabla 12) y no evidenciamos correlación entre el grado de hiperplasia (peso glandular) y el tiempo de hemodiálisis.

Los valores medios de calcio total, calcio iónico, fósforo, fosfatasa alcalina y PTH descendieron significativamente respecto a los previos, tras la paratiroidectomía (fig.18), a pesar de lo cual, la evolución posterior permitió separar dos grupos de pacientes (fig.19 y 20):

Grupo I.- En cuatro pacientes persistió la hipercalcemia y el prurito tras la paratiroidectomía, a pesar de demostrarse niveles normales o indetectables de PTH (fig.20), apareciendo un síndrome osteomalácico severo con dolor óseo, miopatía invalidante, osteopenia progresiva y rápido desarrollo de líneas de Looser y fracturas (fig.21 y 22 A y B). En ninguno de estos pacientes se evidenció hipofosfatemia, como se muestra en la figura 19, y el cuadro solo mejoró en dos casos tras trasplante renal funcionante (fig. 23 A y 24)

Grupo II.- Cuatro pacientes desarrollaron importante hipocalcemia tras la paratiroidectomía que precisó de la administración de 1 alfa OH-D₃ ó 1,25 (OH)2-D₃ para su normalización. En todos

ellos mejoraron las alteraciones radiológicas a los 6 meses de la paratiroidectomía y disminuyeron las calcificaciones extraesqueléticas en los que existían previamente.

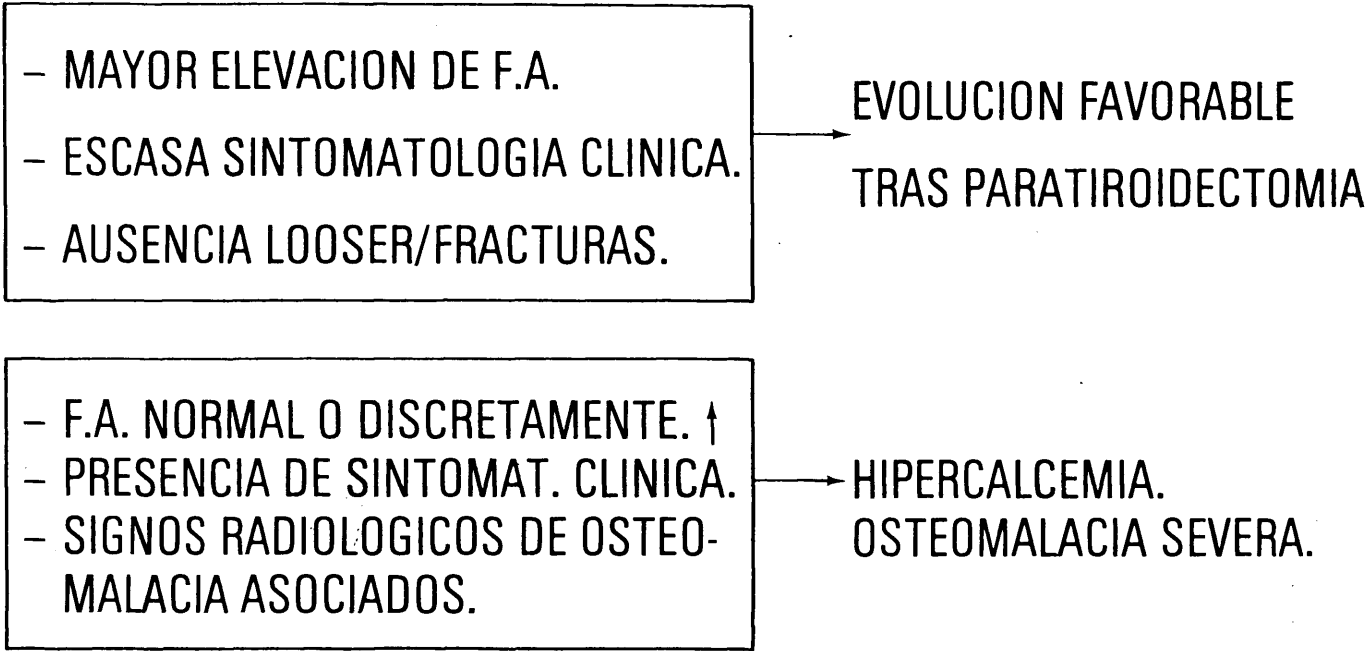
En el noveno paciente, en que la paratiroidectomía fué previa al tratamiento con hemodiálisis, reaparecieron las lesiones radiológicas de hiperparatiroidismo a los dos años, acompañándose de hipercalcemia y nueva elevación en las cifras de PTH. La paratiroidectomía había sido subtotal y estos hechos se interpretaron como consecuencia de la hiperplasia del fragmento glandular conservado.

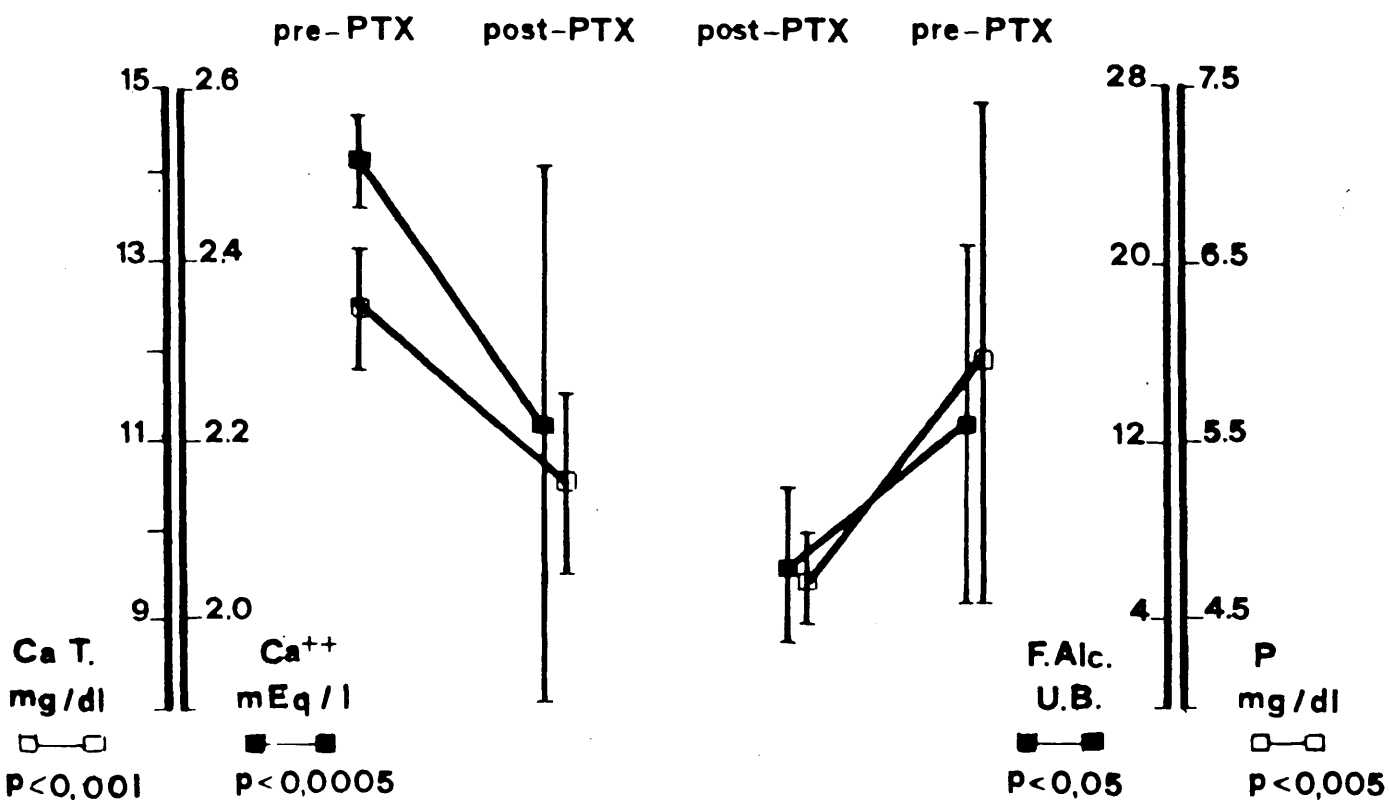
El primer grupo de pacientes, que siguió una evolución favorable tras la paratiroidectomía, tenía previamente mayor elevación en los niveles de fosfatasa alcalina, escasa sintomatología clínica y ausencia radiológica de líneas de Looser y fracturas. En ellos el peso medio por glándula extirpada fué sensiblemente superior que en el resto de los pacientes (fig.20), mientras que en aquellos enfermos en los que persistió la hipercalcemia tras la paratiroidectomía, la fosfatasa alcalina era normal o estaba menos elevada que en el grupo precedente, existía sintomatología clínica relacionada con la presencia de osteodistrofia y mayor grado de osteopenia radiológica. El conjunto de estos factores podría predecir la evolución tras la paratiroidectomía (tabla nº 13).

PACIENTE	TIEMPO EN HD (Meses) $\bar{x}: 32.2 \pm 30$	PESO DE LAS GLANDULAS (Miligramos) $\bar{x}: 1518 \pm 1363$
n.º 1 M.R.	49	500, 620, 1700 (\bar{x} 940 \pm 530)
n.º 2 A.G.	23	200, 530, 360, 440 (\bar{x} 382 \pm 121)
n.º 3 C.M.	32	?
n.º 4 P.A.	20	800, 1500, 2500, 1750, (\bar{x} 1637 \pm 607)
n.º 5 A.C.	112	520, 1420, 2020, (\bar{x} 1320 \pm 616)
n.º 6 C.C.	14	700, 1800, 1200 (\bar{x} 1233 \pm 449)
n.º 7 M.C.	51	4500, 2000, 3600, 6000 (\bar{x} 4025 \pm 1449)
n.º 8 F.P.	25	1046, 1237, 569 (\bar{x} 950 \pm 280)
n.º 9 R.C.	Pre-HD	?

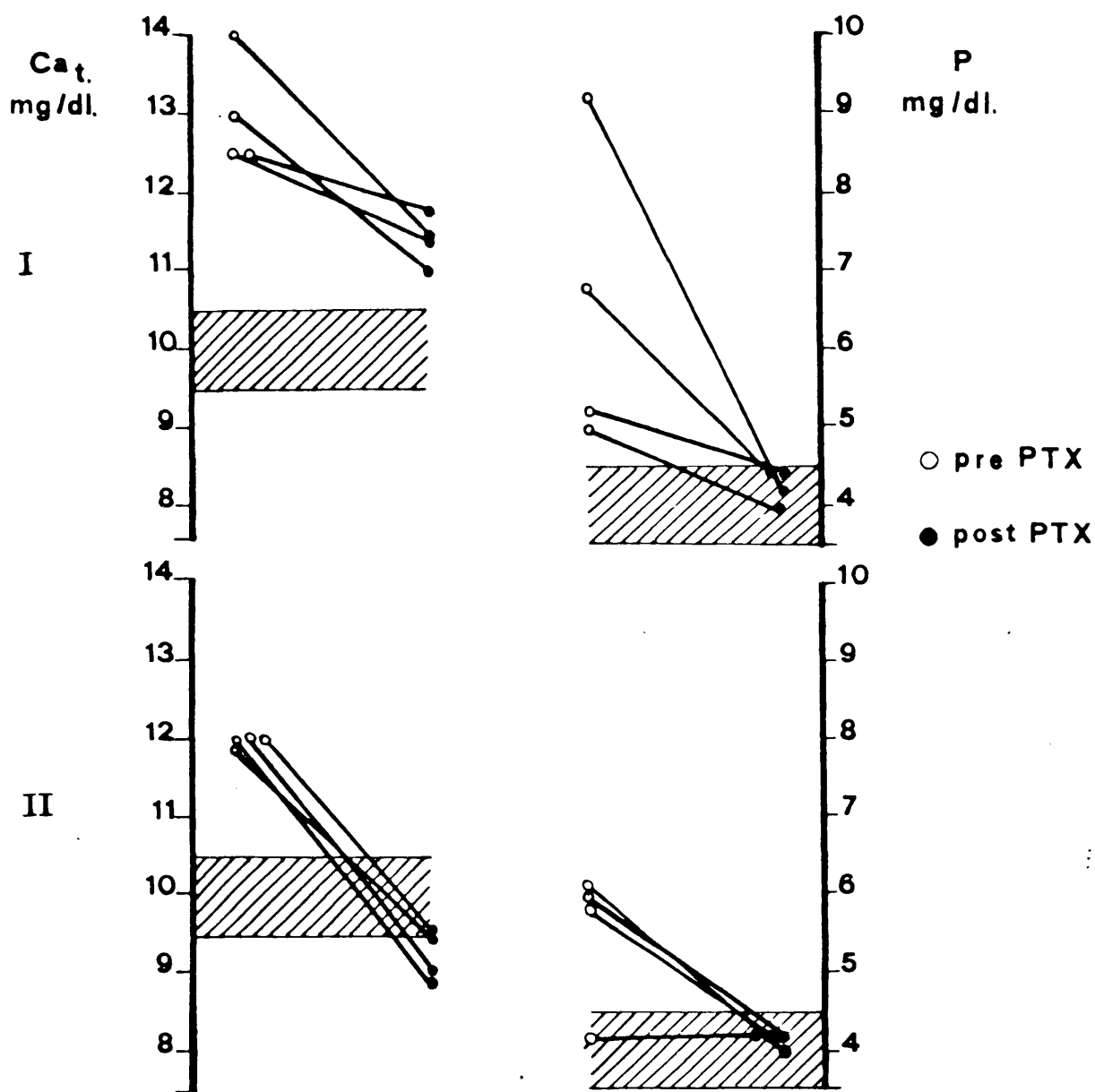
abla 13

RESULTADOS DE LA PARATIROIDECTOMIA
FACTORES DE PREDICCIÓN

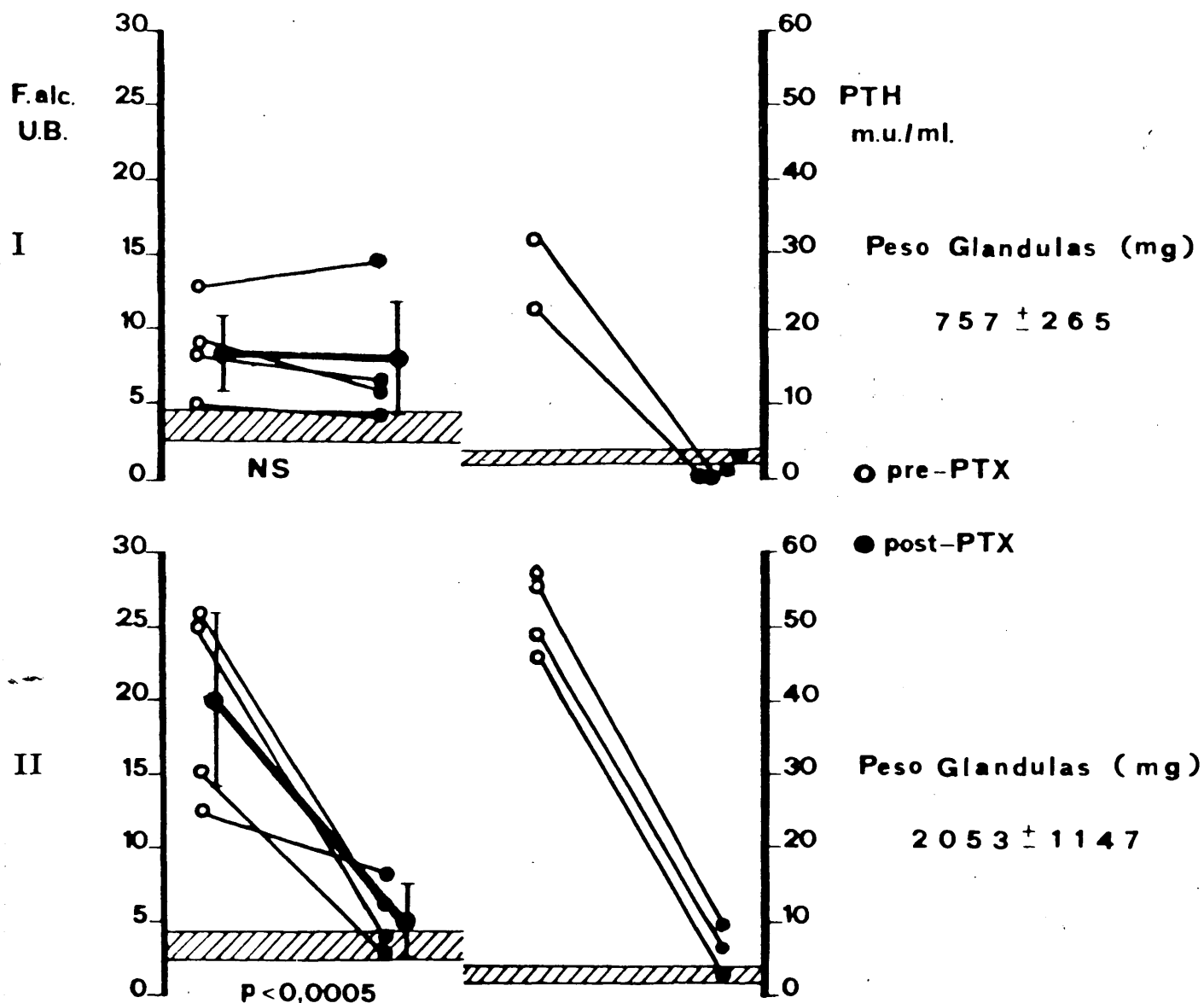




Valores medios \pm SD de Calcio Total (Cat), Calcio Iónico (Ca^{++}), Fósforo (P) y Fosfatasa alcalina (FA) previos y a los 6 meses de la paratiroidectomía (PTH).



Variaciones en los niveles previos y a los 6 meses de la paratiroidectomía (PTH). En la parte superior (I): niveles de calcio y fósforo en cada uno de los 4 pacientes en los que persistió hipercalcemia. En la inferior (II): niveles de calcio y fósforo en cada uno de los 4 pacientes que respondieron favorablemente.



Variaciones en las cifras previas y a los 6 meses de la paratiroidectomía (PTX). En la parte superior (I): niveles de fosfatasa alcalina (FA) y hormona paratiroidea (PTH) en cada uno de los pacientes con pobre respuesta. En la inferior (II): cifras de FA y PTH en cada uno de los pacientes que respondieron favorablemente.

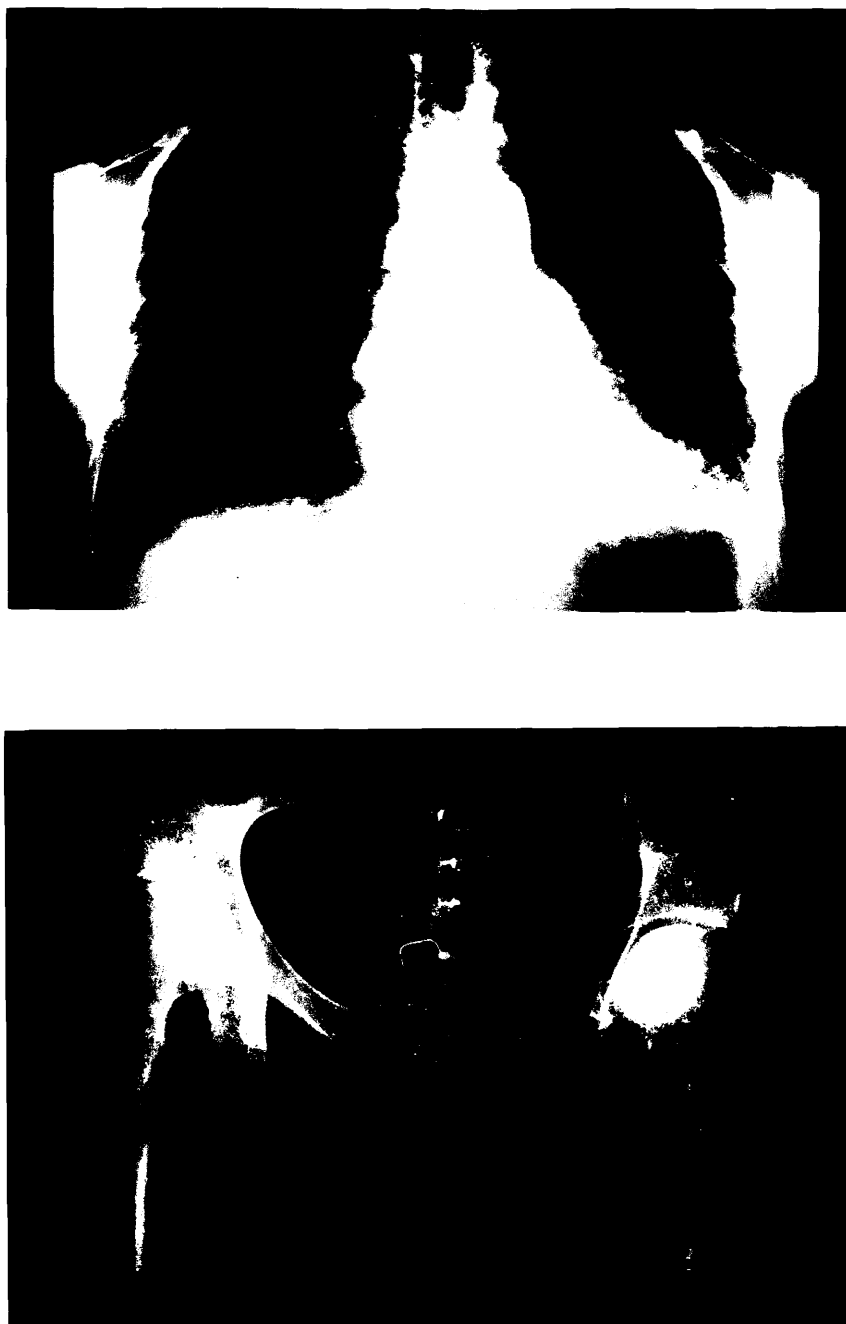


FIGURA 21 (A)

Aspecto radiológico del tórax y pelvis de la paciente M.R., previamente a la paratiroidectomía. Únicamente se evidencia osteoporosis importante con discretos signos de reabsorción subperióstica.



FIGURA 21 (B)



Paciente M. R. Imagen radiológica tras la paratiroidectomía. Mayor grado de osteopenia, fracturas costales y de ambos cuellos femorales. Zona de Looser en rama isquio-pubiana derecha.



FIGURA 22 (A)

Radiografías de tórax y pelvis del paciente A. G. previas a la realización de la paratiroidectomía: Osteoporosis difusa sin signos radiológicos específicos.

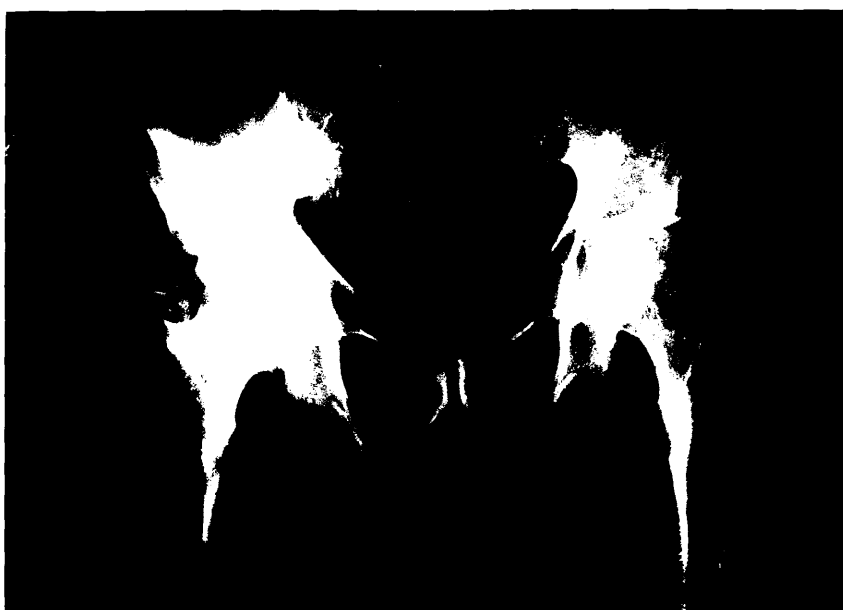


FIGURA 22 (B)



Osteoporosis severa. Fracturas costales. Prótesis de Moore femoral izquierda por fractura espontánea de cuello femoral y fractura acetabular derecha con protusión de la cabeza femoral. Líneas de Looser en Ilⁱaco derecho.

Radiografías del paciente A. G. un año después de la paratiroidectomía.



FIGURA 23 (A)



Paciente M. R.: Mejoría de la os
teomalacia despues del trasplan-
te renal. Las radiografías reali-
zadas a los 6 meses del trasplan-
te renal muestran la consolida-
ción de las fracturas costales y
un callo de osificación en la au
tigua zona de Looser en la rama
isquio-pubiana derecha. Prótesis
de Moore bilateral por fracturas
de ambos cuellos femorales, pre-
vias al trasplante.



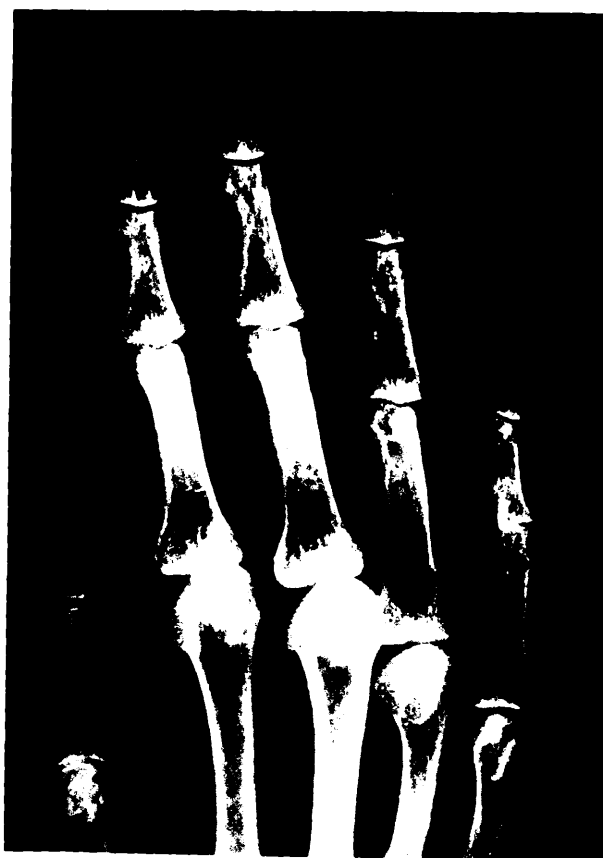


FIGURA 23 (B)

Signos radiológicos de reabsorción subperióstica en la paciente M. R. Radiografía realizada a los nueve meses del trasplante.



FIGURA 24

Paciente A. G. Radiografía realizada a los 3 meses del trasplante renal, en la que ya se puede observar la aparición de callos de osificación en las antiguas fracturas costales.

4.5 EFEECTO DEL TRASPLANTE RENAL.

4.5.1 Evolución de las lesiones radiológicas óseas.

Después del trasplante renal funcionante, las lesiones radiológicas de osteítis fibrosa mejoran progresivamente a partir del sexto mes de la evolución post- trasplante en todos aquellos pacientes que las presentaban previamente (figura 25). Sin embargo, aparecen "de novo" en una paciente, que no tenía lesiones radiológicas de hiperparatiroidismo en el momento de la realización del trasplante renal. Esta paciente (M.R.) había sido paratiroidectomizada 4 años antes de la realización del trasplante renal, por haber presentado en hemodiálisis, lesiones radiológicas severas de hiperparatiroidismo acompañadas de cifras altas de PTH. La técnica quirúrgica efectuada fué una paratiroidectomía total con realización de un autoinjerto de un fragmento de glándula en el antebrazo.

Aproximadamente un año después de la paratiroidectomía comenzó con sintomatología dolorosa ósea importante y presencia radiológica de zonas de Looser y fracturas óseas, se acompañaban de importante debilidad muscular que dificultaba la deambulación, en este momento las cifras de PTH eran persistentemente bajas. En el año 1.979 recibió un injerto renal que funcionó perfectamente desde la intervención. A los 6 meses de la intervención del trasplante renal, la enferma comenzó a mejorar de su sintomatología ósea y aparecieron callos de consolidación en las zo-

nas de Looser y fracturas. Progresivamente y coincidiendo con una disminución de sus niveles plasmáticos de calcio iónico, inició una progresiva estimulación paratiroidea con cifras cada vez más elevadas de PTH y aparecieron signos radiológicos de reabsorción subperióstica fundamentalmente en manos (figura 23 B).

Las lesiones radiológicas de osteomalacia (zonas de Looser y fracturas) igualmente mejoran en los 4 pacientes, que presentaban importante osteomalacia previamente a la realización del trasplante renal, (en las figuras 21-24 se puede observar la evolución radiológica en 2 de estos enfermos antes y después del trasplante renal).

Hasta el momento únicamente hemos observado lesiones radiológicas de necrosis aséptica ósea en una paciente, que presentó aproximadamente a los 11 meses de la realización del trasplante renal lesiones radiológicas de necrosis aséptica bilateral de la cabeza femoral (figura 26).

4.5.2 Evolución bioquímica del hiperparatiroidismo urémico después del trasplante renal.

Para estudiar la evolución bioquímica del hiperparatiroidismo después del trasplante renal, hemos realizado determinaciones de calcio total, calcio iónico, fósforo, fosfatasa alcalina y PTH en 39 enfermos trasplantados con creatinina plasmática ente 0,9 y 3 mg/100 ml., comparándolas con los resultados obtenidos en 25 controles normales. Las cifras de calcio iónico, fosfatasa alcalina y PTH son significativamen-

te más elevadas en los pacientes trasplantados que en el grupo control, así mismo, existe en los pacientes trasplantados un descenso significativo en los niveles de fósforo (tabla 14). Sin embargo, separando los pacientes trasplantados en dos grupos según la presencia o no de insuficiencia renal (Crp 1,3 mg/100 ml.), encontramos que los pacientes con función renal normal tenían el calcio iónico significativamente más elevado que los controles normales y los pacientes con función renal disminuida presentaban calcio iónico más bajo (tablas 15 y 16). Los valores de PTH fueron significativamente más elevados en ambos grupos.

En la tabla 17 separamos a los 24 pacientes que presentaban cifras de PTH por encima de los valores normales; 9 de ellos tenían hipercalcemia (calcio iónico superior a 2,30 mEq/l.); por el contrario, ninguno de los pacientes con PTH normal presentó valores elevados de calcio. Las cifras de fosfatasa alcalina eran significativamente más elevadas en el grupo de pacientes con hiperparatiroidismo, sin existir diferencias significativas en los niveles de fósforo entre los enfermos con PTH normal y los que tenían cifras elevadas.

Comparando los niveles de PTH previos y posteriores al trasplante renal encontramos, en todos los pacientes, un descenso de PTH con respecto a los valores anteriores al trasplante, a partir del 3º mes de la colocación del injerto ($6,2 \pm 3,6$ vs $29,6 \pm 17,3$ mU/ml.) ($p < 0,001$). Es importante resaltar que el grupo de pacientes trasplantados con hipercalcemia manifiesta más severo hiperparatiroidismo previo al tras-

plante renal (tabla 18).

Relacionando la función renal con los valores de PTH - encontramos una alta correlación entre creatinina y PTH ($p < 0,001$) en los pacientes trasplantados (fig.27).

A pesar de ello no pudimos encontrar correlación significativa entre los valores de PTH sérica y de calcio, ni entre PTH y fósforo.

La presencia de hipercalcemia en algunos de nuestros pacientes trasplantados con PTH elevada y la ausencia de correlación entre las cifras de calcio y de PTH indicaría una alteración de la sensibilidad glandular a los cambios de calcio plasmático. Para estudiar la respuesta glandular a las variaciones de calcio, hemos realizado una infusión de calcio (4 mg/kg) en 12 enfermos con función renal normal (creatinina $< 1,3$ mg/dl) y cifras altas de PTH.

En la figura 28 se muestran las medias de los valores basales y las variaciones obtenidas durante la infusión de calcio durante tres horas, de calcio total, calcio iónico y PTH(C-terminal y N-terminal). El calcio total se eleva de 9,9 a 10,8 mg/dl. ($p < 0,01$). El calcio iónico de 2,19 a 2,41 mEq/l. ($p < 0,001$). La PTH-C-terminal desciende progresivamente a lo largo de la infusión de 10,3 a 6,2 nU/ml. ($p < 0,01$), igualmente descienden significativamente los niveles de PTH-N-Terminal ($p < 0,05$) y no existen variaciones en las cifras de fósforo antes y después de la infusión de calcio (3,26 a 3,1 mg/dl.) Las cifras retornan a sus valores basales a las 24 horas del inicio de la infusión cálcica.

En la figura 29 se puede observar una relación inversa significativa entre los valores de calcio iónico a lo largo de la infusión y las cifras de PTH C-terminal, correlación que pudo ser demostrada en 10 de nuestros pacientes cuando se analizan individualmente las cifras de PTH C-terminal y calcio iónico, a lo largo de la infusión calcica, figura 30.



FIGURA 25

Radiografía de cráneo, antes y después (12 meses) del trasplante renal, en un paciente con importantes signos radiológicos de hiperparatiroidismo previos al trasplante (imagen superior). En la imagen inferior, después del trasplante, se evidencia una clara mejoría.



FIGURA 26

Necrosis ósea aséptica de la cabeza femoral. Paciente con trasplante renal funcionando (radiografía realizada a los 11 meses del trasplante).

la 14

VALORES BIOQUIMICOS (MEDIAS \pm SD) EN 39 PACIENTES CON INJERTO RENAL FUNCIONANTE (Crp 0.9-3 mg./dl.) Y 25 CONTROLES NORMALES

	Ca ⁺⁺ m Eq./l.	Ca T. mg./dl.	P mg./dl.	F.A. U.B.	PTH mU./ml.
pacientes T.R. (n = 39)...	2.17 \pm 0.23..	9.8 \pm 0.68..	3.37 \pm 0.58..	4.8 \pm 2.5..	6.6 \pm 3.4..
controles (n = 25).....	2.13 \pm 0.09..	9.7 \pm 0.38..	3.8 \pm 0.4 ..	3.1 \pm 0.9..	2.4 \pm 1.6..
.....	<0.05	NS.....	<0.05...	<0.002...	<0.0005...

R: Trasplante Renal, Ca⁺⁺: Calcio Iónico, Cat: Calcio total, P: Fósforo, FA: Fosfatasa alcalina, PTH: Hormona paratiroides (C-terminal).

la 15

NIVELES DE CALCIO IONICO EN 39 PORTADORES DE UN TRASPLANTE RENAL, DEPENDIENDO DE LA PRESENCIA O NO DE INSUFICIENCIA RENAL (Crp > 1.3 mg./dl.)

	n.	Ca ⁺⁺ m Eq./l.	T. test
Grupo Control	(25)	2.13 \pm 0.09	—
pacientes con trasplante renal	(39)	2.17 \pm 0.23	NS
pacientes sin insuficiencia renal	(18)	2.24 \pm 0.17	<0.02
pacientes con insuficiencia renal	(21)	2.06 \pm 0.24	<0.05

NIVELES DE PTH EN 39 PORTADORES DE UN INJERTO RENAL, DEPENDIENDO DE LA PRESENCIA O NO DE INSUFICIENCIA RENAL (Crp. > 1.3 mg./dl.)

	n.	PTH (mU./ml.)	T. test
Grupo Control	(25)	2.4 ± 1.6	—
Pacientes con trasplante renal	(39)	6.6 ± 3.4	< 0.001
Pacientes sin insuficiencia renal	(18)	5 ± 1.7	< 0.001
Pacientes con insuficiencia renal	(21)	7.8 ± 3.8	< 0.001

la 18

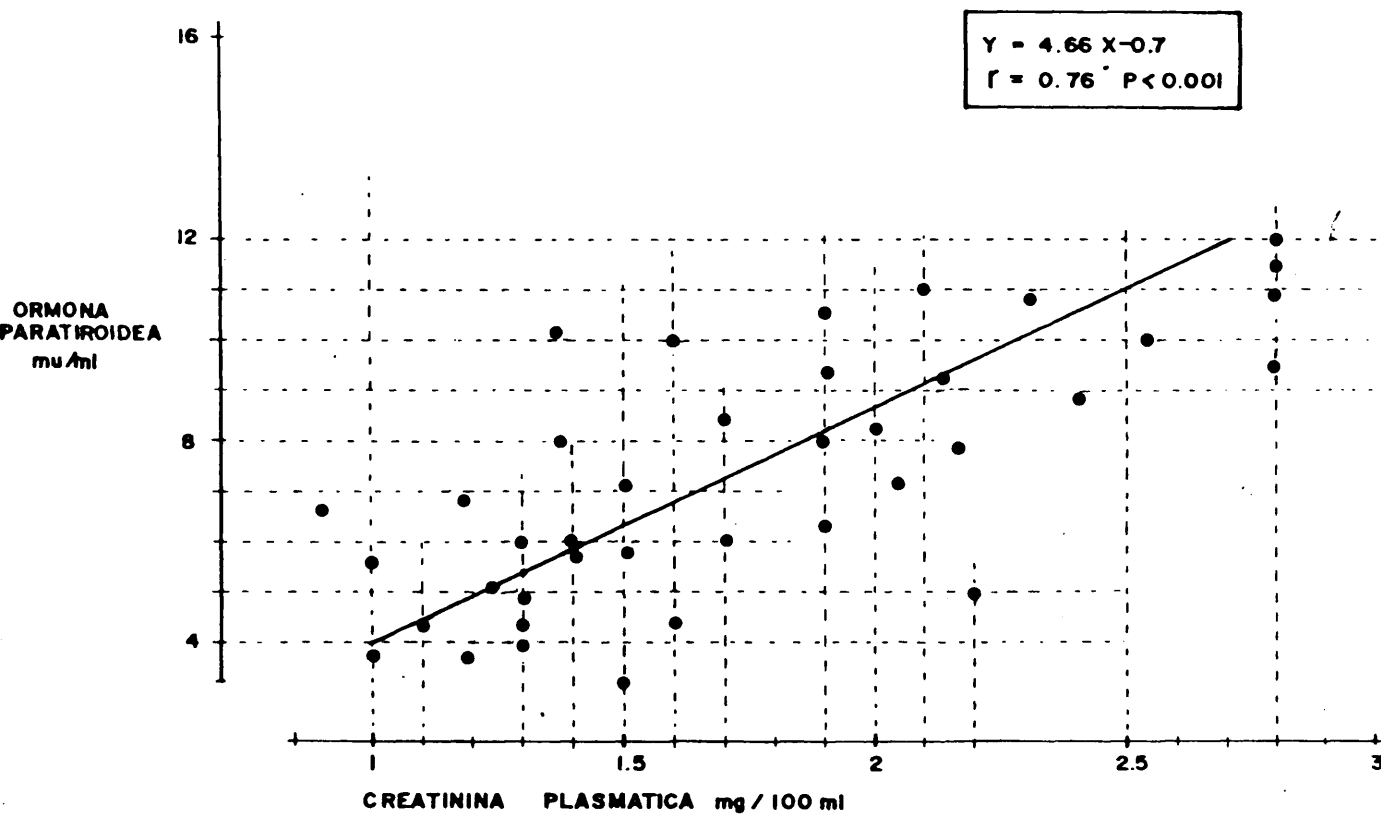
VALORES DE PTH PREVIOS AL TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES CON HIPERCALCEMIA POST-TRASPLANTE

	PTH (mU./ml.)	T. test
pacientes con $\text{Ca}^{++} > 2.3 \text{ mEq./l.}$	39 ± 10	$p < 0.001$
pacientes con $\text{Ca}^{++} > 2.3 \text{ mEq./l.}$	18 ± 14	

ALORES BIOQUIMICOS EN 24 PACIENTES TRASPLANTADOS CON HIPERPARATIROIDISMO

aciente N.º	Calcio total (mg/dl)	Calcio iónico (mEq/l)	Fósforo (mg/dl)	PTH-C (mU/ml)	PTH-N (ng/ml)	Creatinina (mg/dl)
1	11	2,32	2,19	6,7	0,8	1,3
2	11	2,38	3,2	9,2	1,5	1,1
3	10	2,20	1,7	6,0	1	1,1
4	10,3	2,12	4	7,0	0,7	1,2
5	10,3	2,15	4,1	17,0	—	2,8
6	10,4	2,35	3,2	9,6	1,3	1,2
7	10,1	2,16	2,8	6,8	0,9	1,9
8	9,1	1,92	3,9	8,6	1,4	1,9
9	11,4	2,42	3	9,2	1,2	1,3
10	10,4	2,16	3,1	4,6	0,8	1,2
11	9,2	2,08	3,6	14,0	2,6	1,0
12	10	2,15	3,2	14,3	—	2,7
13	10,6	2,32	3,2	38,0	—	2,5
14	10,8	2,33	3,1	8,6	1,0	1,3
15	9,4	2,10	3,2	11,0	1,2	1,7
16	10,6	2,08	3	13,0	3,6	1,1
17	10,8	2,34	3,1	7,3	—	1,6
18	9,8	2,31	3	9,5	2,4	0,8
19	9,6	1,99	3,2	7,0	1,1	1,4
20	9,9	2,05	2,8	5,5	0,7	1,3
21	9,8	2,16	2,5	10,0	—	1,5
22	11,5	2,30	2,4	6,0	—	1,6
23	8,7	1,85	3,1	7,1	—	1,7
24	9,8	1,97	3,3	11,0	—	2,7

ra 27

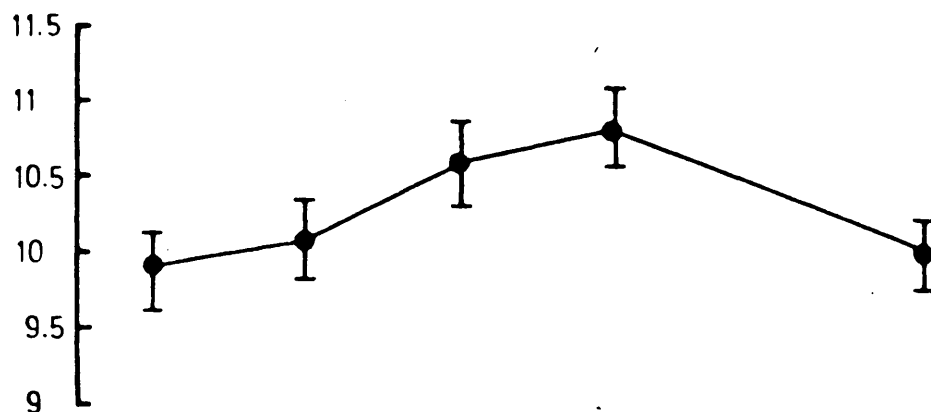


Relación entre hormona paratiroidea y creatinina plasmática en 39 pacientes con injerto renal funcionante.

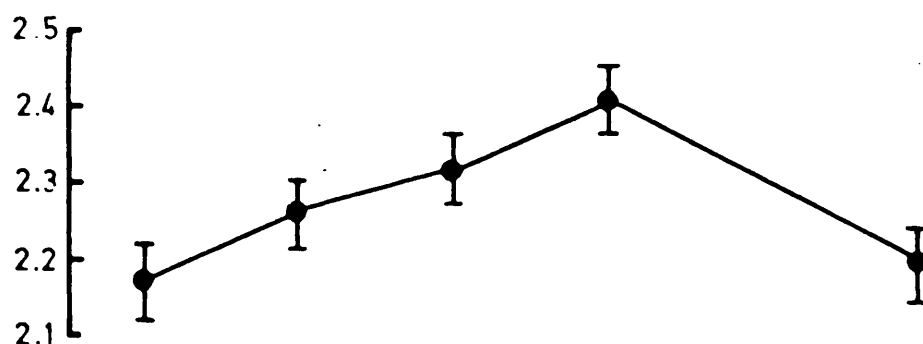
ra 28

-123-

Cat
mg/dl



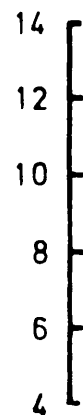
Ca⁺⁺
mEq/l



media \pm SE

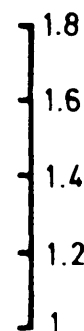
PTH-C
mU/ml

●—●



PTH-N
ng/ml

○—○

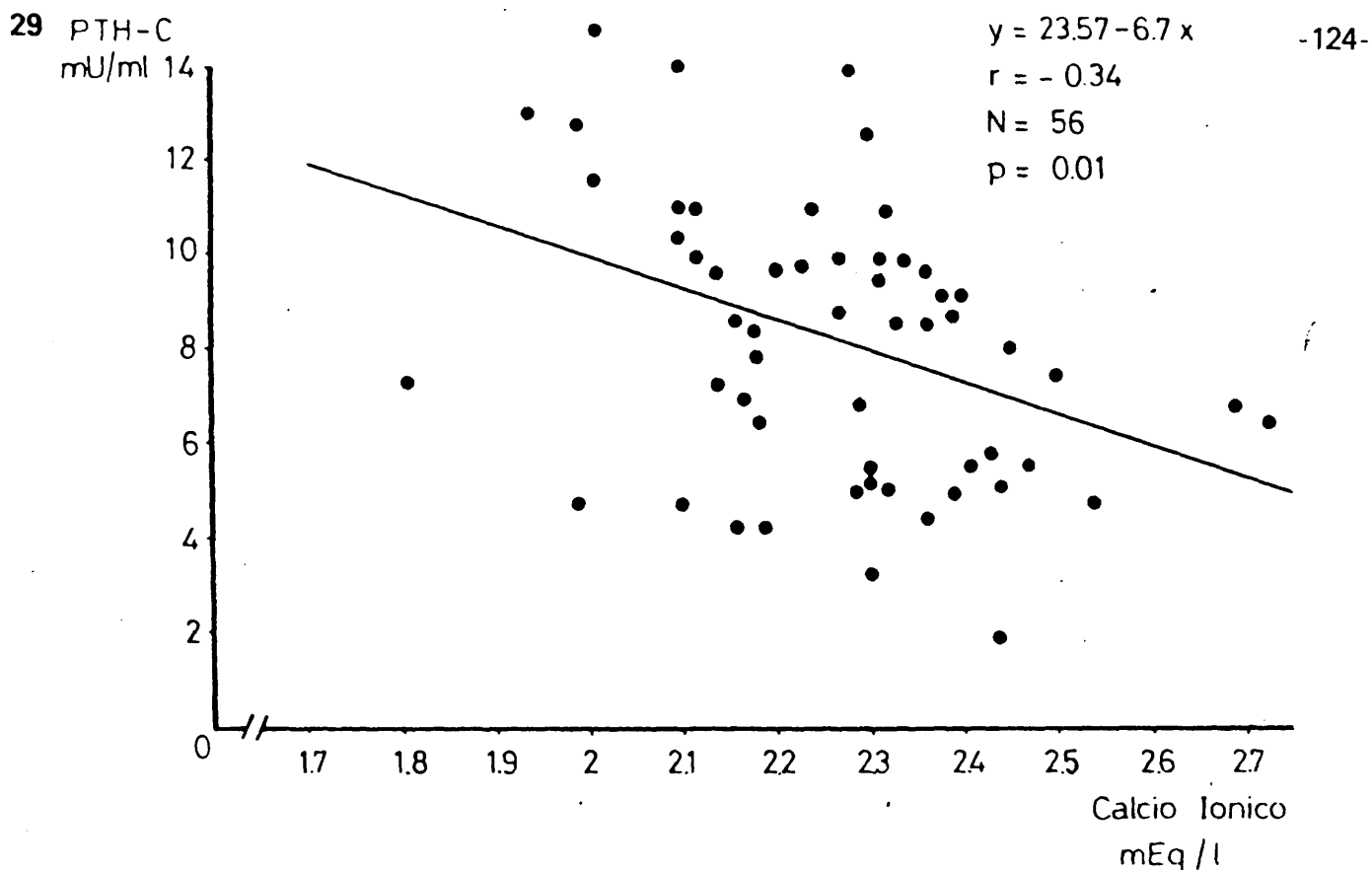


Ca⁺⁺ 4 mg / Kg

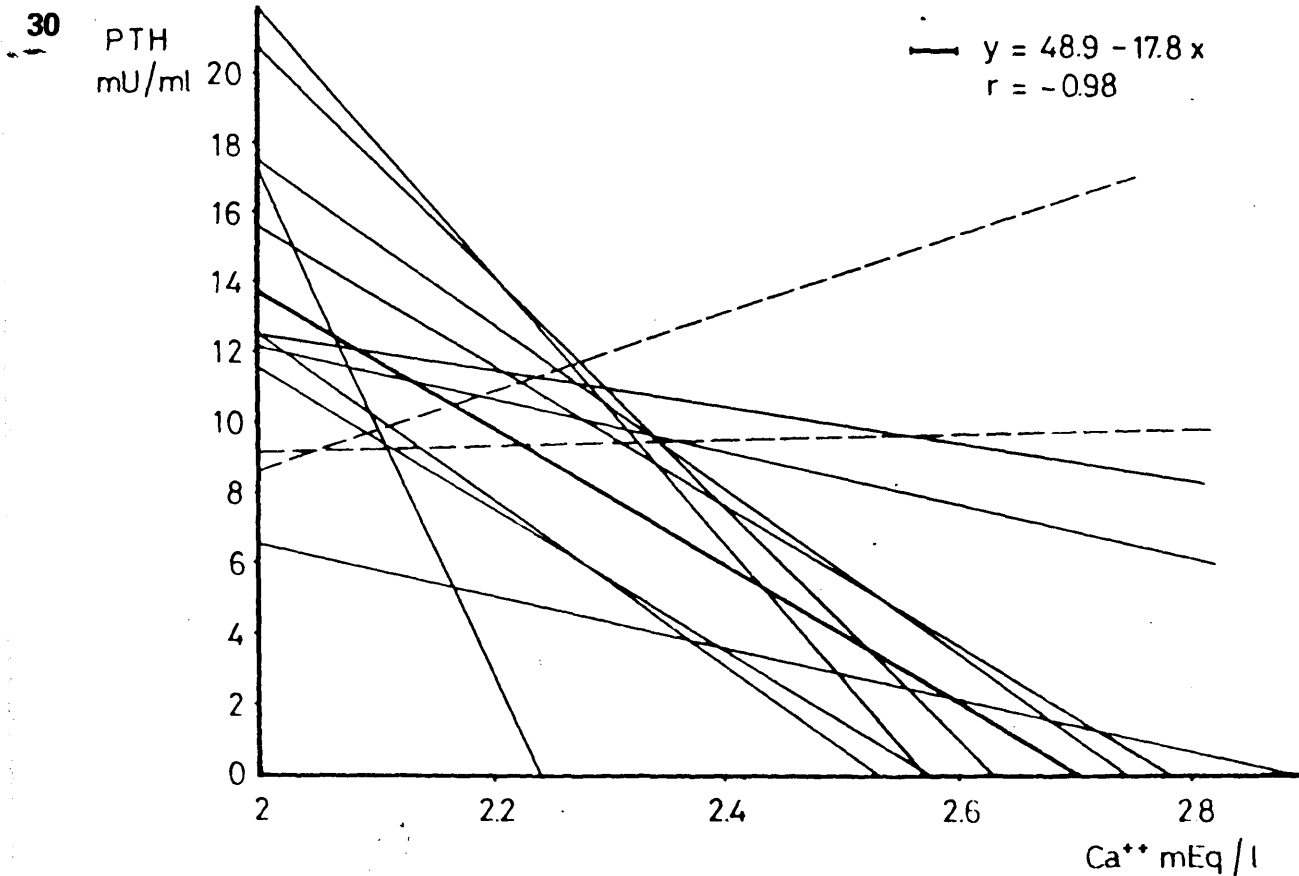
0 1h. 2h. 3h. 24h.

lores medios \pm SEM de calcio total, calcio iónico y PTH (C-Terminal) y (N-Terminal) previos, cada hora a lo largo una infusión de calcio (4 mg/kg) y a las 24 horas de acabar la infusión.

12 pacientes con trasplante renal e hiperparatiroidismo. Análisis estadístico entre valores basales y a 3.^a hora de infusión. (Test de Student), Cat $p < 0.01$; Ca⁺⁺ $p < 0.001$; PTH-C $p < 0.01$; PTH-N $p < 0.05$



Correlación inversa entre calcio iónico y PTH-C Terminal. Datos obtenidos a lo largo de la infusión de calcio.



Correlación entre calcio iónico y PTH-C Terminal, individualmente en cada uno de los 12 pacientes trasplantados en hiperparatiroidismo durante la infusión calcica, la línea gruesa representa la recta de correlación entre los valores medios de Ca^{++} x PTH obtenidos cada hora a lo largo de la infusión de calcio. Las líneas discontinuas representan relación no significativa.

·DISCUSSION

D I S C U S I O N5. DISCUSION.5.1 OSTEODISTROFIA RENAL EN HEMODIALISIS.

Las alteraciones óseas asociadas a la insuficiencia renal crónica se modifican a lo largo del tiempo de permanencia de hemodiálisis, con frecuente aparición de complicaciones ortopédicas como: fracturas costales, colapsos vertebrales y deformaciones óseas, que influyen de modo importante en la calidad de vida en los pacientes en diálisis y contribuyen a la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. Estas variaciones en la evolución de la osteodistrofia renal en los pacientes en diálisis puede ser debida a la prolongada exposición a los diferentes factores patogénicos que en la uremia afectan el metabolismo óseo y a la introducción de nuevos factores relacionados con el tratamiento dialítico, como el contenido de flúor y aluminio del agua de diálisis (113,114,67), la acumulación de magnesio(107, 170)y la deplección de fósforo (171,172). Igualmente la administración de heparina (111)el contenido óseo de bicarbonato (58) y el nivel de calcio en el líquido de diálisis (108) pueden modificar la enfermedad ósea de los enfermos en diálisis.

La osteodistrofia renal en los pacientes en diálisis, incluye varios componentes como: osteítis fibrosa, osteomalacia, osteoporosis y osteoesclerosis (10,58).

Las lesiones de hiperparatiroidismo secundario son las más frecuentes (8-12) y la incidencia de osteomalacia suele ser baja en la mayor parte de series publicadas.

Sin embargo, existe una gran variación regional en la frecuencia y repercusión clínica de las alteraciones óseas de los pacientes en hemodiálisis (8-12, 59,136) lo que sin duda viene determinado por la presencia en algunos centros de un síndrome óseo, caracterizado por una importante reducción en la densidad radiológica ósea, dolor y fracturas, y que ha sido denominado "osteopenia dialítica" por algunos autores (104-173). El fracaso terapéutico de la paratiroidectomía y/o tratamiento con metabolitos de la vitamina D, es el principal dato para separar este tipo de enfermedad ósea de las lesiones clásicas (54,174). Desgraciadamente no existen suficientes estudios histopatológicos para definir con claridad esta afectación ósea severa que ocurre en los enfermos en hemodiálisis.

En nuestro centro encontramos una elevada frecuencia de enfermedad ósea sintomática y estos síntomas clínicos se relacionan y suelen preceder a la aparición radiológica de fracturas espontáneas. Por el contrario, los enfermos con signos radiológicos de hiperparatiroidismo tienen una baja incidencia de sintomatología clínica (66).

Importancia clínica de los datos bioquímicos.

Encontramos una significativa relación entre la presencia radiológica de hiperparatiroidismo y niveles elevados

de fosfatasa alcalina; sin embargo, los enfermos con signos radiológicos de osteomalacia pueden presentar cifras de fosfatasa alcalina normal o elevadas (66,175). En nuestra experiencia, la elevación de fosfatasa alcalina sérica sugiere importante estimulación paratiroidea y tiene poco valor en el diagnóstico de osteomalacia.

Los pacientes con hiperparatiroidismo presentaban cifras de calcio disminuidas en la fase precoz de afectación ósea, siendo la calcemia un índice de gran valor para predecir la respuesta al tratamiento con vitamina D. En un alto porcentaje de nuestros pacientes hipocalcémicos, tratados con metabolitos de la vitamina D, mejoraron las alteraciones radiológicas y existió una pobre respuesta terapéutica en los enfermos con cifras normales de calcio iónico al iniciar el tratamiento (tabla 19).

Factores patogénicos en la aparición de fracturas espontáneas.

En nuestro trabajo, encontramos una alta incidencia de enfermedad ósea sintomática acompañada de fracturas patológicas.

Aunque los pacientes con hiperparatiroidismo severo pueden presentar fracturas óseas (176), la aparición de fracturas espontáneas en los enfermos urémicos, juntamente con zonas de Looser y osteopenia severa, son signos radiológicos reconocidos de la presencia de osteomalacia (9,66).

En los enfermos no urémicos, las causas de osteomalacia son: el déficit o metabolismo anormal de la vitamina D y la hipofosfatemia (50), ambos trastornos existen en los pacien

abla 19

RELACION ENTRE LA CALCEMIA Y LA RESPUESTA AL TRATA-
MIENTO CON 1α OH-D₃

	MEJORIA RADIOLOGICA (14 CASOS)	EMPEORAMIENTO RADIOLOGICO (5 CASOS)
CALCEMIA BASAL (MG/DL.)	7.9 \pm 0.8 P< 0.001	9.7 \pm 0.2
HIPERCALCEMIA - PERSISTENTE NO CASOS.	0/14	5/5

tes con insuficiencia renal crónica mantenidos en diálisis; sin embargo, no hemos podido objetivar en nuestros pacientes con fracturas un significativo descenso en los niveles de fósforo. Por otra parte, las diferencias en la incidencia de osteomalacia en los distintos centros, no parece justificar este síndrome óseo únicamente por el trastorno en el metabolismo de la vitamina D, que existe en los pacientes urémicos, y además la falta de respuesta de esta enfermedad al tratamiento con 1 alfa OH-D₃ y 1,25(OH)₂D₃ en nuestra experiencia y en la de otros (54,59), hace difícil pensar en este factor como única causa de la aparición de la osteomalacia en los enfermos en hemodiálisis.

La contaminación de los enfermos en hemodiálisis con agua de diálisis con alto contenido de fluor y/o aluminio u otros metales tóxicos, aparece como causa de la presencia de un síndrome osteoporótico-osteomalácico en algunos centros (67,114). Las diferencias en la concentración de estas sustancias tóxicas en cada unidad de diálisis podría justificar las diferencias en la incidencia de fracturas en los distintos centros.

A este respecto, hay que resaltar las diferencias encontradas en el tipo de afectación ósea en los enfermos dializados fuera de nuestra área geográfica hospitalaria (tabla 7), - lo que hace mas que justificable un estudio del contenido de metales tóxicos en el aporte de agua a nuestra unidad - de diálisis, que se está realizando en la actualidad. En - contra de la opinión de otros autores (67,136), en nuestra

experiencia el tratamiento mediante desionización del agua no evita la aparición de fracturas patológicas. Por lo cual, y a partir de enero de 1.979, instalamos en nuestro centro hospitalario de diálisis un sistema de depuración de agua mediante osmosis inversa, sin poder presentar actualmente resultados comparativos entre el tipo y gravedad de afectación ósea, después del empleo de este sistema de tratamiento del agua.

Sin embargo podemos asegurar que la incidencia de fracturas patológicas en nuestros enfermos ha disminuido en el año 1.980 (figura 11).

Hasta el momento el único tratamiento efectivo de este síndrome osteomalácico ha sido el trasplante renal funcional que produjo remisión de la sintomatología y progresiva resolución de las fracturas patológicas en 4 de estos enfermos trasplantados.

5.2. PROGRESION DEL HIPERPARATIROIDISMO EN HEMODIALISIS.

En nuestros pacientes, durante el primer año de diálisis, se evidencia una disminución en los niveles de PTH y en la incidencia de lesiones radiológicas de osteítis fibrosa quística. Tras el inicio de las hemodiálisis periódicas, observamos una caída en la fosforemia, así como una elevación en el calcio plasmático. A éste incremento en los niveles de calcio parecen contribuir, no sólo la disminución del fósforo y la continua transferencia de calcio durante la diálisis, sino también la mejoría parcial

en la absorción intestinal de calcio que aparece tras los primeros meses de hemodiálisis y su consecuencia sería éste inicial descenso en los valores de hormona paratiroidea, pero posteriormente la concentración de PTH tiende a elevarse progresivamente a lo largo del tiempo en hemodiálisis acompañándose ésta de un incremento paralelo en la incidencia de lesiones radiológicas de osteítis fibrosa quística en nuestros pacientes, que aparecen en el 75% los enfermos dializados durante más de 4 años.

Quizás el nuevo deterioro en la absorción intestinal de calcio, observado tras la mejoría inicial, podría condicionar un aumento en las pérdidas digestivas de calcio en éstos pacientes, no totalmente compensado por un adecuado balance positivo de calcio durante hemodiálisis, y así, sería responsable de éste aumento en la incidencia de hiperparatiroidismo, a lo largo del tiempo en hemodiálisis.

La mejoría en la malabsorción intestinal de calcio, mediante el uso de metabolitos activos de la vitamina D (186, 187), puede prevenir ésta evolución. Nuestros resultados confirman el hecho, ya conocido, de que el tratamiento con 1 alfa OH-D₃ o 1,25 (OH)₂-D₃ mejora las manifestaciones bioquímicas y radiológicas de hiperparatiroidismo secundario en un elevado porcentaje de pacientes, al corregir la malabsorción intestinal de calcio. La hipercalcemia transitoria y el prurito son complicaciones frecuentes durante

el tratamiento, que aparecen en casi la totalidad de los pacientes y revierten facilmente, no así la hipercalcemia persistente y las calcificaciones metastásicas cuya frecuencia es de 19 y 15% respectivamente en nuestros casos. Algunos autores han resaltado la importancia de la elevación en los niveles de fósforo en el desarrollo de calcificaciones extraesqueléticas en el curso del tratamiento (193), sin embargo, no hemos encontrado dificultades en el control de los niveles de fósforo pre-diálisis, aunque en la mayoría de los casos fué preciso asociar hidróxido de aluminio al tratamiento.

La calcemia ha sido un buen índice pronóstico de respuesta a la terapéutica; los pacientes que mostraron una mejoría en las lesiones radiológicas de osteítis fibrosa - quística junto con disminución en los niveles de F.alcalina y PTH tenían cifras de calcio significativamente inferiores, al comienzo del tratamiento, a las de aquellos en que la respuesta fué parcial o desfavorable.

El tratamiento con 1 alfa OH-D₃ como veremos posteriormente, puede ser un método efectivo en la evaluación de la supresibilidad de la secreción paratiroidea y diagnóstico del hiperparatiroidismo no supresible o supuestamente autónomo. En 4 de nuestros pacientes el tratamiento se acompañó de progresiva elevación en los niveles de F.alcalina y PTH junto con empeoramiento radiológico y desarrollo de

hipercalcemia que persistió aún después de suprimir el fármaco; en 2 de ellos, se propuso paratiroidectomía, los otros 2 asociaron un síndrome osteomalácico que probablemente contribuyó a la persistencia de la hipercalcemia (60).

5.3. TRATAMIENTO CON 1 ALFA OH-D₃ DE LA OSTEODISTROFIA RENAL EN HEMODIALISIS.

Las alteraciones del metabolismo de la vitamina D constituyen el factor patogénico predominante en la génesis de la osteodistrofia en los pacientes urémicos (177-180). Estas alteraciones son debidas a la disminución en la producción de 1,25 (OH)₂-D₃, por una reducción en la 1 alfa hidroxilación renal del 25 OH-D₃ hepático, condicionada por la pérdida de masa renal funcionante (24,181). Así mismo, la hiperfosfatemia "per se" inhibe la producción de 1,25 (OH)₂-D₃ por el riñón (43). Como consecuencia del déficit de este metabolito activo de la vitamina D, se produce una malabsorción intestinal de calcio (182,183) que persiste durante todo el periodo de hemodiálisis, mejorando sólo, gradualmente después de un trasplante renal funcionante (110,184), al retornar la producción de 1,25 (OH)₂-D₃ a la normalidad. Estos hechos confirman la necesidad de regular un adecuado aporte de calcio y vitamina D en los pacientes en hemodiálisis, ya que el uso exclusivo de líquido de diálisis con alto contenido de calcio se ha mostrado menos efectivo en prevenir la progresión del hiperparatiroidismo y la pérdida de calcio esquelético que el tratamiento con metabolitos de la vitamina

D (185).

El tratamiento con vitamina D y sus derivados, mejora la malabsorción intestinal de calcio y de fósforo (186,187), corrige la hipocalcemia y reduce los elevados niveles de hormona paratiroidea en aquellos pacientes en que no existe una hiperfunción paratiroidea autónoma (188).

El $1,25\text{ (OH)}_2\text{-D}_3$, o su análogo sintético: 1 ,alfa OH-D_3 (189,190), ofrecen indudables ventajas prácticas sobre la vitamina D o sobre el dihidrotaquisterol dado su rápido comienzo de acción y menor vida media, lo que facilita su uso clínico y disminuye las complicaciones secundarias (162).

Nuestros resultados, al igual que la mayor parte de los estudios publicados, demuestran que el tratamiento con 1 alfa-OH-D_3 mejora las manifestaciones bioquímicas y radiológicas de hiperparatiroidismo secundario, al corregir la malabsorción intestinal de calcio., normalizando la calcemia; probablemente una parte de su efecto se deba a la acción directa sobre las glándulas paratiroides, inhibiendo la producción de PTH.

Sin embargo, en algunos pacientes la corrección de los niveles de calcio plasmático puede no acompañarse de normalización de la función paratiroidea, indicando la presencía de un hiperparatiroidismo autónomo (191-193).

Nuestros pacientes incluidos en el primer grupo respondieron al tratamiento con tendencia a la normalización bioquímica y resolución de los signos radiológicos de osteítis fibrosa quística, toleraron dosis elevadas de 1 alfa OH-D₃ y en ellos fué baja la incidencia de complicaciones secundarias a hipercalcemia. Sólo uno de los pacientes incluidos en este grupo, en el que la dosis máxima tolerada fué significativamente mayor, respondió con hipercalcemia que persistió después de la supresión del fármaco, acompañándose de progresivo aumento de fosfatasa alcalina y PTH y de empeoramiento radiológico. Otros 2 pacientes, no incluidos en el presente estudio, portadores de importante hiperparatiroidismo, recibieron 1 alfa OH-D₃ durante un periodo de 30 y 45 días, respectivamente, desarrollando también hipercalcemia persistente, sin mostrar tendencia a la mejoría bioquímica y radiológica. En uno de ellos se evidenció en el curso del tratamiento importante crecimiento de una zona de calcificación sobre tejidos blandos, situada en el tercio superior del muslo izquierdo. La persistencia de hipercalcemia y el empeoramiento radiológico del hiperparatiroidismo se consideraron criterio diagnóstico de hiperfunción paratiroidea autónoma, por lo que en estos pacientes se realizó una paratiroidectomía, reiniciándose posteriormente el tratamiento, seguido de respuesta favorable. Se redujo la calcificación metastásica antes descrita a un

tercio de su volúmen 4 meses después de la paratiroidectomía.

Los pacientes incluidos en el segundo grupo mostraron una pobre respuesta terapéutica, mejorando únicamente la sintomatología dolorosa ósea y la debilidad muscular en algunos casos, sin acompañarse de mejoría radiológica ni de disminución en la incidencia de fracturas. Estos enfermos toleraron dosis de 1 alfa OH-D₃ significativamente inferiores a las toleradas por los pacientes con hiperparatiroidismo y presentaron con más frecuencia complicaciones secundarias e hipercalcemia. Estos resultados son superponibles a los observados anteriormente por otros autores (63,158,162,194), llamando la atención sobre el hecho de que la ineffectividad del tratamiento con 1,25 (OH)₂-D₃ o con 1 alfa OH-D₃ en la osteomalacia en hemodiálisis sugeriría que su patogenia debe ser multifactorial y que el déficit de 1,25 (OH)₂-D₃ presente en la insuficiencia renal no sería el único ni más importante aspecto de la misma (62).

El tratamiento con 1 alfa OH-D₃ en pacientes en hemodiálisis expone a éstos a un elevado riesgo de hipercalcemia y a sus complicaciones secundarias. La hipercalcemia es frecuente y depende en parte de los niveles de calcio previos al tratamiento. Es, generalmente transitoria y revierte con rapidez al disminuir o retirar el fármaco (195), lo que hace preferible el uso de 1,25 (OH)₂-D₃ sobre otros metabolitos de la vitamina D(D₂,D₃, 25 OH-D₃, dihydrotaquisterol)(158).

La variedad individual en la dosis tolerada de 1 alfa OH-D₃ y el elevado riesgo de hipercalcemia y sus complicaciones secundarias obligan a un estrecho control de los niveles de calcio durante el tratamiento, como único método capaz de prevenir la aparición o el aumento de calcificaciones metastásicas.

5.4 PARATIROIDECTOMIA COMO TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO EN HEMODIALISIS.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, la disminución del calcio iónico plasmático produce aumento de la secreción de PTH y consecuentemente una hiperplasia glandular, surgiendo el hiperparatiroidismo como un fenómeno inicialmente compensador, destinado a mantener los niveles de calcio iónico de la sangre en los límites normales (196-198). Este proceso, que comienza como un hiperparatiroidismo hipo - normo calcémico, puede progresar a la hipercalcemia (199,200) ya que la progresiva aparición de una gran hiperplasia glandular puede ser responsable del mantenimiento de niveles presistentemente elevados de calcio en algunos pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis (9), en estos pacientes puede requerirse la extirpación quirúrgica de las glándulas para controlar la hipercalcemia y prevenir así sus efectos secundarios (199).

La paratiroidectomía se circunscribe, generalmente, a un bajo porcentaje de pacientes (5-10%) (9), sus indicaciones

son estrictas (60,199) y están en relación con una persistente elevación en los niveles plasmáticos de calcio: calcificaciones extraesqueléticas progresivas, productos calcio-fósforo persistentemente elevados, prurito rebelde, calcifilaxis o hipercalcemia sintomática tras el trasplante renal, junto con evidencia de lesiones radiológicas o histológicas de hiperparatiroidismo y elevados niveles de hormona paratiroidea.

La causa más frecuente de hipercalcemia persistente en pacientes en hemodiálisis es el hiperparatiroidismo secundario, pero existen otras circunstancias que también se acompañan de hipercalcemia: tratamiento con vitamina D o derivados (162), el uso de elevadas concentraciones de calcio en el líquido de diálisis (9) y especialmente la presencia de defectos de mineralización ósea, osteomalacia, (201), que puede asociarse, no infrecuentemente con lesiones de hiperparatiroidismo y elevados niveles de PTH.

Estos pacientes con osteomalacia y lesiones de hiperparatiroidismo, pueden presentar una tendencia a la hipercalcemia ante pequeñas sobrecargas cálcicas, condicionada por la imposibilidad del riñón de excretar calcio, junto con la incapacidad de incorporarlo al hueso, lo que motivaría un incremento del pool plasmático de dicho catión que se traduciría en hipercalcemia. Este mecanismo de producción de hipercalcemia en pacientes en hemodiálisis, no suficien-

temente reseñado en la literatura, podría explicar la persistencia de los niveles elevados de calcio plasmático tras la paratiroidectomía en algunos enfermos que presentan defectos de mineralización ósea asociada a osteítis fibrosa quística bien documentada (201,202).

En nuestra casuística, 9 de un total de 134 pacientes (6%) han requerido paratiroidectomía por hipercalcemia persistente, prurito severo y calcificaciones metastásicas. Todos ellos tenían claros signos radiológicos de osteítis fibrosa quística y elevados niveles de hormona paratiroidea. La evolución después de la supresión quirúrgica de las glándulas paratiroides mostró dos patrones clínicos diferentes: en 4 pacientes, la paratiroidectomía produjo marcada hipocalcemia que necesitó la administración de calcio y metabolitos de la vitamina D, junto a una progresiva mejoría radiológica y disminución de las calcificaciones extraesqueléticas previas. En otros 4 casos, los niveles de calcio, no descendieron nunca a cifras inferiores a la normalidad e incluso reapareció la hipercalcemia precozmente. Estos pacientes presentaron un progresivo empeoramiento de su enfermedad ósea con la aparición de mayor dolor óseo, osteopenia severa y nuevas líneas de Looser y fracturas.

Pudimos objetivar ciertos datos comunes a cada grupo, previos a la paratiroidectomía, que podrían predecir la

evolución posterior. En los pacientes en que la extirpación quirúrgica fué eficaz, llamaba la atención la presencia de una mayor elevación de fosfatasa alcalina, junto con ausencia de signos radiológicos de osteomalacia y poco relevante sintomatología clínica. En estos, el peso medio por glándula extirpada fué sensiblemente superior al del otro grupo, lo que indicaría la presencia de un mayor grado de hiperplasia glandular y por tanto un hiperparatirodismo más severo.

En el grupo que presentó peor evolución, con persistencia de hipercalcemia, las cifras previas de fosfatasa alcalina eran significativamente inferiores, existía mayor osteopenia radiológica y previamente discretos signos radiológicos de osteomalacia, así como mayor sintomatología clínica.

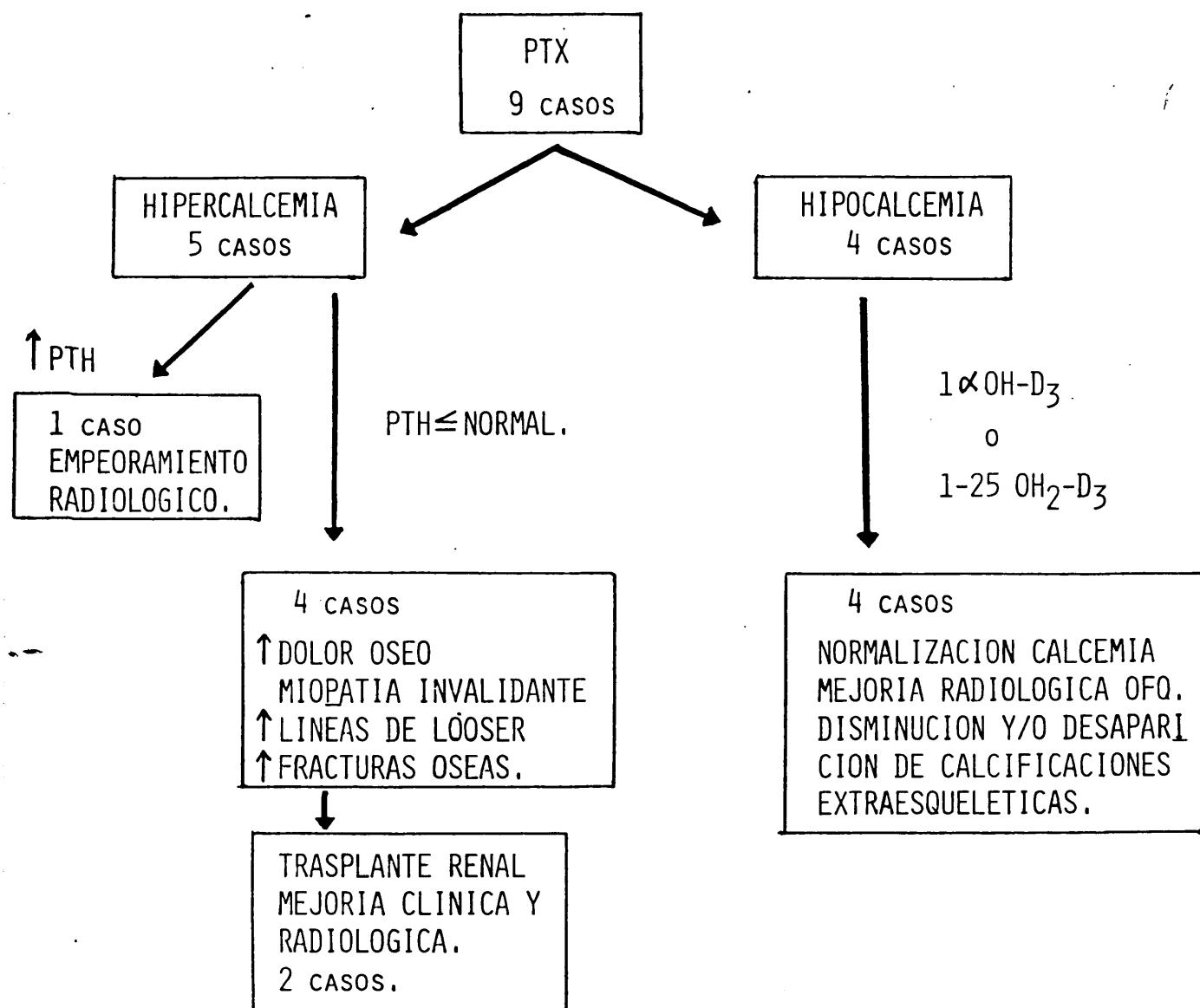
La hipercalcemia sintomática y sus complicaciones constituyen la más clara indicación de paratiroidectomía en pacientes en hemodiálisis. Frecuentemente ésta hipercalcemia, está condicionada por la presencia de una progresiva hiperplasia paratiroidea que se traduciría en un hiperparatirodismo hipercalcémico (199,200); pero el hiperparatirodismo no es la única causa de hipercalcemia en estos pacientes. En los enfermos con insuficiencia renal crónica, existen alteraciones, no claramente conocidas, en los mecanismos reguladores de los niveles plasmáticos de calcio. Algunos pacientes en hemodiálisis muestran tendencia a la hipercalcemia ya

que al no existir excrección renal de calcio y estar disminuida su capacidad de incorporar calcio al hueso, mínimas sobrecargas cálcicas se traducirían en elevaciones del contenido cálcico extracelular (201). Lógicamente, esta hipercalcemia, condicionada por una alteración en la cinética del calcio en pacientes con déficit de mineralización ósea, no se corregiría con la paratiroidectomía(202).

En nuestros 4 pacientes en que persistió la hipercalcemia después de la paratiroidectomía, la presencia de signos radiológicos de osteomalacia: osteopenia importante, Looser y fracturas, hace sugerente pensar que la osteomalacia previa contribuiría a la elevación de la calcemia por los mecanismos antes descritos y justificaría la persistencia de niveles altos de calcio después de la paratiroidectomía.

El empeoramiento de la enfermedad ósea preexistente después de la paratiroidectomía que aparece en este grupo de enfermos pudiera estar parcialmente condicionada por la disminución del turnover óseo por déficit de PTH, agravando la osteomalacia previa sin que podamos clarificar actualmente los mecanismos que producen un progresivo deterioro de la afectación ósea ocurrida en estos enfermos después de la supresión quirúrgica de las paratiroides. Igualmente se ha implicado a la hipofosfatemia, que puede ocurrir después de la paratiroidectomía, como responsable de la aparición

PARATIROIDECTOMIAS. EVOLUCION



de osteomalacia en pacientes paratiroidectomizados (203). En ninguno de nuestros pacientes pudimos objetivar hipofosfatemia.

Podríamos deducir de nuestros resultados que la paratiroidectomía no es un tratamiento adecuado de la hipercalcemia persistente en aquellos pacientes con osteomalacia e hiperparatiroidismo bien documentado, ya que puede desencadenar una enfermedad ósea severa e invalidante sin corregir la hipercalcemia y cuyo único tratamiento efectivo en nuestra experiencia es el trasplante renal (**figura 31**).

5.5 TRASPLANTE RENAL.

El efecto del trasplante renal sobre la función paratiroidea ha sido estudiado por varios investigadores. Aunque los primeros trabajos sugerían una resolución gradual del hiperparatiroidismo después del trasplante renal (118,137,204), posteriormente se ha evidenciado la aparición de hipercalcemia persistente en algunos pacientes trasplantados (139,140). La investigación de los factores implicados en el desarrollo de esta hipercalcemia postrasplante llevó a varios autores a demostrar niveles elevados de PTH en sujetos portadores de un trasplante renal, no sólo hipercalcémicos (140,205), sino también en enfermos trasplantados con niveles de calcio normales (206).

Nuestro trabajo confirma el hecho de que una elevación

de PTH es frecuente en los pacientes trasplantados y aparece en el 61% de nuestros enfermos; así mismo, encontramos valores elevados de calcio iónico en 9 (23%) de ellos.

Las cifras de PTH obtenidas en los pacientes trasplantados son menores que los niveles previos al trasplante que tenían estos enfermos mantenidos en hemodiálisis periódica. Después del trasplante renal funcionando se observa un descenso en los niveles de PTH a las pocas semanas de la colocación del injerto (207). El máximo descenso ocurre aproximadamente entre el 3º y el 6º mes, y a partir de esta fecha no se ha objetivado sucesivos descensos en los niveles de PTH (137,204). En nuestros enfermos, a partir del 3º mes, las determinaciones de PTH descendían con respecto a los valores previos al trasplante en todos los pacientes.

Comparando posteriormente los niveles de PTH obtenidos en nuestros enfermos con trasplante renal funcionando con las cifras encontradas en 25 sujetos normales, observamos que los pacientes trasplantados presentan PTH más elevada que los controles normales, independientemente de la presencia o no de insuficiencia renal moderada.

Unicamente en 9 (23%) de los pacientes estudiados obtuvimos valores de calcio iónico elevados; todos ellos tenían concentraciones séricas de PTH por encima de la normalidad. En nuestra experiencia la presencia de hipercalcemia post-trasplante aparece como manifestación de un aumen-

to en la secreción de PTH.

Es de señalar en nuestro estudio la elevación significativa en las cifras de calcio iónico de los pacientes con función renal normal con respecto a los controles, así como un descenso de calcio iónico en los pacientes trasplantados con función renal disminuida.

Los factores que condicionarían la persistencia del hiperparatiroidismo post-trasplante no se conocen totalmente en la actualidad. La hipótesis de la autonomía glandular paratiroidea, como explicación de la hipercalcemia persistente que aparece después del trasplante (141), parece probable en opinión de algunas investigaciones e indicaría la paratiroidectomía quirúrgica como única terapéutica eficaz (205,208,209), por otra parte, el injerto renal rara vez devuelve la función renal del paciente a niveles completamente normales; este déficit de función renal podría justificar un aumento de secreción de PTH a través de hipocalcemia secundaria a malabsorción intestinal de calcio en los pacientes con función renal disminuida (206). Igualmente, la administración de glucocorticoides puede producir estimulación paratiroidea mediante un defecto en la síntesis de vitamina D y disminución en los niveles plasmáticos de calcio (210,211).

Encontramos en nuestro estudio una correlación significativa entre los niveles de PTH y creatinina, sin que pu-

dieramos correlacionar los valores de calcio iónico y de PTH en el total de pacientes, lo que indicaría un defecto en el control de la secreción paratiroidea por los niveles de calcio.

Este defecto en la regulación de secreción de PTH mediado por calcio pudiera ser explicado por persistencia de la hiperplasia de las glándulas paratiroideas previa al trasplante (145), sin que hasta el momento hayan sido aclarados los mecanismos que condicionan la persistencia de esta hiperplasia una vez desaparecido el estímulo hipocalcémico.

Por otra parte, hemos podido demostrar un significativo decremento en los valores basales de PTH a lo largo de una infusión cálcica y en relación con el aumento de las cifras de calcio iónico, sin que se llegue a suprimir completamente la secreción hormonal y volviendo a los valores basales una vez suprimido el estímulo hipercalcémico.

Asi mismo, existe en nuestros pacientes a lo largo de la infusión cálcica una relación inversa significativa en tre el calcio iónico plasmático y los niveles de hormona paratiroidea determinada por ambos métodos, N-terminal y C-terminal, a lo largo de la infusión cálcica. Esta respuesta glandular a los cambios agudos en las concentraciones plasmáticas de calcio, demuestra que la secreción glandu-

lar en estos pacientes no es autónoma a pesar de no ser completamente suprimida en presencia de hipercalcemia.

Se ha sugerido, que a elevadas concentraciones de calcio, puede existir una secreción preferente de fragmentos (presumiblemente inactivos) C-terminal de la PTH (212) y que una alteración en el manejo de estas fracciones hormonales, pudiera ser responsable de los elevados niveles de PTH encontrados en los pacientes trasplantados. El significativo descenso de la PTH-C-terminal encontrado en nues

tros pacientes, claramente relacionado con los incrementos de calcio iónico, hace muy poco probable esta hipótesis.

La razón de este defecto en la regulación de la secreción de PTH mediada por los niveles de calcio después del trasplante renal pudiera ser la persistencia de la hiperplasia glandular previa al trasplante. Glándulas hiperplásicas aumentadas de tamaño han sido encontradas en intervenciones realizadas varios años después del trasplante en pacientes con buena función renal (140,205) y estas glándulas hiperplásicas podrían segregar un gran cantidad de PTH suficiente para producir una elevación en los niveles de calcio. Una evidencia de esta teoría ha sido conseguida en modelos animales demostrando la aparición de hipercalcemia en ratas a las que se trasplanta un determinado número de glándulas paratiroides normales (143).

Permanece especulativo el porqué de la persistencia de esta hiperplasia, a largo plazo, una vez desaparecido el estímulo hipocalcémico, así como el tiempo necesario para producir una involución de las glándulas.

Esta persistencia del hiperparatiroidismo en algunos pacientes trasplantados, probablemente se vaya resolviendo gradual y lentamente, como lo demuestra la mejoría progresiva de las lesiones radiológicas de hiperparatiroidismo en nuestros pacientes. Tampoco hemos observado en nuestros enfermos complicaciones secundarias a hipercalcemia persistente, que requirieran paratiroidectomía, en ningún caso. Así mismo, los pacientes con osteomalacia severa mejoraron, en aquellos casos que presentaban lesiones radiológicas, e incluso, el trasplante renal ha sido el único método terapéutico efectivo en la resolución de las fracturas óseas asociadas a importante osteopenia en nuestros enfermos en diálisis con este tipo de enfermedad ósea. Esta paulatina resolución de la osteodistrofia renal después de un trasplante renal funcionando, ha sido descrita por varios autores (149,150), y lógicamente, debe de estar en relación con la normalización en la producción renal de $1,25 (OH)_2D_3$ y de la metabolización de la hormona paratiroidea, paralelas a la recuperación de la función renal (137, 139,149). Sin embargo, la falta de respuesta previa, de nuestros pacientes con osteomalacia severa al tratamiento

con metabolitos activos de la vitamina D, hace pensar que la corrección de las alteraciones del metabolismo de la vitamina D, a través del injerto renal, no debe ser el único efecto beneficioso del trasplante renal sobre el defecto de mineralización ósea. Como se ha comentado anteriormente, deben de existir factores, actualmente no conocidos y en relación con la terapéutica dialítica, que pueden jugar un papel importante en la patogénesis de un síndrome osteoporótico-osteomalácico en algunos enfermos en diálisis crónica, y el trasplante renal funcionando al hacer innecesaria la diálisis eliminaría dichos factores. En estos enfermos la presencia de un importante grado de decalcificación ósea, puede condicionar, después del trasplante renal, la aparición de hipocalcemia, observada en nuestros pacientes en relación con la mejoría de las lesiones radiológicas óseas. En uno de nuestros casos, esta hipocalcemia sería la causa de la aparición de un hiperparatiroidismo secundario "de novo" tras dos años de mantener buena función renal del injerto, y que únicamente presentaba lesiones radiológicas severas de osteomalacia previamente al trasplante renal; ésta paciente había sido paratiroidectomizada previamente, durante el periodo de hemodiálisis, dejándole un fragmento de glándula autoinjertada en un antebrazo, por hipercalcemia que persistió después de la paratiroidectomía. A lo largo de la evolución posterior al trasplante renal, se fue evidenciando paulatinamente

hipocalcemia y progresivo aumento en los niveles de PTH, previamente normales, así como, la aparición de lesiones radiológicas óseas de reabsorción subperióstica.

Nuestra interpretación de este hecho, fué explicar la hipercalcemia en diálisis como la resultante de hiperparatiroidismo más un defecto en la mineralización ósea (201). La paratiroidectomía corrigió el hiperparatiroidismo, empeorando la osteomalacia, lo que condicionó la persistencia de la hipercalcemia y como consecuencia de ella, la supresión de fragmento de glándula paratiroidea conservada. El trasplante renal, al mejorar la mineralización ósea y permitir la incorporación de grandes cantidades de calcio a un hueso ávido por dicho catión, produjo hipocalcemia y a través de ella, una nueva estimulación paratiroidea.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

RESUMEN Y CONCLUSIONES

6. RESUMEN Y CONCLUSIONES

Osteodistrofia renal en hemodiálisis periódica

Los mecanismos patofisiológicos de la osteodistrofia renal en hemodiálisis periódica, están representados en la figura 1, e incluyen además de la alteraciones del metabolismo calcio fósforo propias de la insuficiencia renal crónica, factores relacionados con la hemodiálisis: la concentración de calcio y magnesio en el líquido de diálisis, la pureza del agua utilizada para preparar dicho líquido y el esquema y duración de la diálisis. Otros factores menos importantes son: el uso de heparina y las características de la membrana del dializador. Las variaciones en estos factores, en cada unidad de diálisis, explicarían las diferencias geográficas en la incidencia y severidad de la osteodistrofia renal y pueden venir determinadas por la presencia, en algunos centros, de un tipo de enfermedad ósea caracterizada por importante osteopenia radiológica, dolor óseo, debilidad muscular y fracturas. Este síndrome óseo no suele responder al tratamiento con metabolitos de la vitamina D ni a la paratiroidectomía. Los datos radiológicos característicos de este síndrome son, además de la osteoporosis, la presencia de zonas de Looser y ausencia de signos radiológicos de hiper-

paratiroidismo. Histológicamente se ha demostrado la existencia de osteomalacia (64) y se ha puesto en relación con la técnica de diálisis, fundamentalmente a través de la toxicidad del agua no tratada empleada en la preparación del líquido de diálisis (67).

En nuestra unidad de diálisis encontramos una frecuencia de hiperparatiroidismo similar a la de otros autores. Sin embargo, hemos objetivado una elevada frecuencia de enfermedad ósea sintomática con signos radiológicos de osteomalacia. En estos enfermos los síntomas clínicos (dolor óseo y debilidad muscular) se relacionan y suelen preceder a la aparición de fracturas espontáneas. En oposición, los pacientes en los que sólo existían signos radiológicos de hiperparatiroidismo, presentaban una baja incidencia de sintomatología clínica.

Los enfermos con signos radiológicos de osteomalacia pueden presentar niveles de fosfatasa alcalina normales o elevados, mientras que en los pacientes con hiperparatiroidismo radiológico, la fosfatasa alcalina está constantemente elevada, existiendo una diferencia significativa entre los valores medios encontrados en cada grupo de pacientes. Por tanto, en nuestra experiencia, el diagnóstico clínico de hiperparatiroidismo viene determinado por la presencia de cifras elevadas de PTH e importante aumento de fosfatasa alcalina, con signos radiológicos de osteítis fibrosa quística (reabsorción subperióstica y quistes pardos) y mini-

ma o inexistente sintomatología clínica.

Los enfermos con osteomalacia presentan síntomas clínicos con mayor frecuencia, en ellos los niveles de PTH y fosfatasa alcalina pueden ser normales o están menos elevados que en los pacientes con hiperparatiroidismo y radiológicamente presentan un mayor grado de osteoporosis, zonas de Looser y fracturas.

El estudio de los factores patogénicos causantes de la elevada incidencia de fracturas espontáneas en nuestro centro de diálisis, no demuestra relación con niveles descendidos de fósforo y además la falta de respuesta al tratamiento con metabolitos de la vitamina D, hace poco probable que el trastorno en el metabolismo de la vitamina D en los pacientes urémicos, sea la única causa patogénica en la aparición de este grave defecto de mineralización de los enfermos en diálisis. Otros factores relacionados con la urémia no explicarían la irregularidad en la distribución geográfica de la osteopenia dialítica con fracturas.

En papel de contaminación del agua con metales tóxicos, como causa de la aparición de un síndrome óseo con fracturas, similar al encontrado en un elevado porcentaje de nuestros enfermos, fue inicialmente sugerido por Posen en Ottawa (114), que encontró una menor incidencia

de osteomalacia en sus pacientes después del tratamiento del agua para diálisis, mediante desionización u ósmosis inversa, y lo puso en relación con la presencia de elevados niveles de flúor en el agua no tratada. Una experiencia similar, fué observada en Newcastle Upon Tyne, otro centro que se ha hecho famoso por su elevada incidencia de enfermedad ósea sintomática fracturante. Igualmente, descendió la incidencia de osteomalacia en Newcastle

después de tratar el agua de diálisis mediante desionización, así mismo, observaron la presencia, en sus enfermos con osteomalacia sintomática, de cifras elevadas de aluminio, que relacionaron con altas concentraciones de este metal en el aporte de agua no tratada a su unidad de diálisis (67).

Este tipo de osteomalacia se caracteriza por la ausencia de hiperparatiroidismo, fosfatasa alcalina normal o discretamente elevada, concentraciones normales de 25 OH-D₃ y se suele asociar a debilidad muscular severa y dolor óseo importante; no responde a la terapéutica con derivados 1 alfa-hidroxilados de la vitamina D y suele empeorar con la paratiroidectomía.

Las diferencias en la concentración de flúor y/o aluminio u otros metales tóxicos en el agua de diálisis, podría justificar las variaciones en la incidencia de fracturas en los distintos centros de diálisis o incluso en el mismo centro pero en diferentes épocas. En relación con

esto, parece importante señalar, en nuestro trabajo, las diferencias encontradas en el tipo de afectación ósea de nuestros enfermos dializados fuera de nuestra área hospitalaria, en los cuales la incidencia de osteomalacia sintomática fué nula. En nuestra experiencia, y en contra de la opinión de algún autor (136), la desionización del agua de diálisis, no evita la aparición de fracturas patológicas. Por lo cual y desde Enero de 1979, instalamos en nuestro Centro de diálisis hospitalaria, un sistema de ósmosis inversa para tratamiento del agua y a partir de entonces, hemos observado una menor incidencia de enfermedad ósea sintomática con fracturas en nuestros enfermos. En nuestra casuística, aparte del tratamiento del agua, la única terapéutica efectiva en estos pacientes, ha sido el trasplante renal funcional que produce una rápida remisión de la sintomatología y progresiva resolución de las fracturas.

En lo que respecta a la evolución del hiperparatiroidismo, durante el primer año de hemodiálisis, los niveles de PTH descienden con relación a los existentes al comienzo de la misma, observándose una paralela disminución en la incidencia de lesiones radiológicas de osteítis fibrosa quística. En los primeros meses de hemodiálisis descienden los valores séricos de fósforo y el calcio plasmático aumenta progresivamente, no sólo como consecuencia de este descen-

so en la fosforemia y del continuo aporte de calcio efectuado durante la hemodiálisis, sino también debido a la mejoría par
cial en la absorción intestinal de calcio, que aparece en la primera época del tratamiento dialítico. Este incremento en los niveles de calcio sería el responsable del inicial descen
so en las cifras de PTH. Sin embargo, posteriormente y a lo largo del tiempo de hemodiálisis, existe una progresiva esti
mulación paratiroidea, que condiciona una elevada incidencia de lesiones radiológicas de hiperparatiroidismo en aquellos pacientes que llevan mas de tres años en tratamiento con hemo
diálisis periódicas. Quizás, este progresivo empeoramiento del hiperparatiroidismo a lo largo del tiempo de permanencia en hemodialisis, pueda estar en relación con el nuevo deterio
ro observado en la absorción de calcio después de la mejoría inicial, lo que haría difícil compensar las pérdidas digesti
vas unicamente con el aporte de calcio durante diálisis uti
lizando pautas de diálisis cortas de tres sesiones semanales. La mejoría encontrada en nuestros pacientes con hiperparatiroi
dismo, despues del tratamiento con metabolitos de la vitamina D, que claramente corrige la malabsorción intestinal de calcio, puede ser un dato a favor de esta hipótesis.

El tratamiento con metabolitos 1 alfa hidroxilados de la vitamina D, mejora las manifestaciones bioquímicas y las al
teraciones radiológicas de hiperparatiroidismo secundario, lógicamente, en relación con un ascenso en los niveles de cal
cio iónico condicionado por una mejoría de la malabsorción

intestinal de calcio, sin que podamos descartar, además, una posible acción directa sobre las glándulas paratiroides que inhibiría la secreción de PTH. En cuatro de nuestros enfermos la corrección de la calcemia, después del tratamiento con 1 alfa-OH-D₃, no se acompañó de mejoría en las alteraciones radiológicas, apareciendo hipercalcemia persistente y empeoramiento radiológico y bioquímico. En dos de estos pacientes con evidencia radiológica de hiperparatiroidismo severo pensamos que existía un hiperparatiroidismo "no supresible" o autónomo, y en ellos se realizó una paratiroidectomía, reiniciándose posteriormente el tratamiento con metabolitos de la vitamina D, que se siguió de una respuesta favorable. Los otros dos enfermos presentaban signos radiológicos de osteomalacia, que pudo contribuir a la persistencia de la hipercalcemia. En este sentido, el tratamiento con metabolitos activos de la vitamina D, pudiera ser un método eficaz de diagnóstico de la supresibilidad paratiroidea previamente a la paratiroidectomía.

La respuesta de los enfermos con osteomalacia a la administración de 1 alfa-OH-D₃ fué pobre. Sólo pudimos observar, en algunos casos, mejoría de la sintomatología dolorosa ósea y de la debilidad muscular, que no se acompañó de mejoría radiológica ni de disminución en la incidencia de fracturas. Estos pacientes presentaron, durante el tratamiento, mayor frecuencia de complicaciones

secundarias a hipercalcemia, probablemente en relación con mayores niveles de calcio al inicio de la terapéutica, que el resto de los enfermos. Así mismo, la dosis máxima tolerada del fármaco fué en ellos significativamente inferior a la que toleraron los pacientes que únicamente tenían lesiones radiológicas de hiperparatiroidismo. Esta ineffectividad del tratamiento con 1 alfa-OH-D_3 en los pacientes con osteomalacia en diálisis, sugiere que el déficit de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ no debe ser el único ni el principal factor en la génesis del defecto de mineralización que aparece en los enfermos en hemodiálisis y cuya patogenia es probablemente multifactorial.

Prevención de la osteodistrofia en diálisis.

Se puede deducir de nuestros resultados que la prevención de la osteodistrofia renal en los pacientes en hemodiálisis, depende de la aplicación de las siguientes medidas:

- 1.- El tratamiento del agua utilizada para preparar el líquido de diálisis mediante ósmosis inversa o, al menos desionización. La concentración de calcio en el baño de diálisis debe oscilar entre 6,5-7 mg/dl. y el contenido de magnesio en el líquido de diálisis no debe ser superior a 1 mg./dl.
- 2.- El esquema de diálisis necesario para conseguir un adecuado balance de calcio debe ser, al menos, de 4-5 horas; tres veces por semana.

- 3.- No parece recomendable la restricción de proteínas en la dieta, que será, cuanto menos, de 1 gramo/Kg. de peso corporal. La restricción dietética debe limitarse únicamente al control del fósforo sérico.
- 4.- A partir del primer año de hemodiálisis, se deben de proporcionar, al menos, una ingesta de aproximadamente 1,5 gramos de calcio elemental al día, cuando se utiliza un líquido de diálisis con una concentración de calcio de 6,5 a 7 mg/dl.. La persistencia de hipocalcemia prediálisis, puede hacer necesaria la administración de mayores suplementos orales de calcio o, incluso, de metabolitos de la vitamina D, para evitar la progresiva estimulación paratiroidea.
- 5.- Se debe de evitar la hiperfosfatemia mediante el uso de quelantes intestinales de fósforo, tales como el hidróxido de aluminio, que se administrará a las dosis necesarias para mantener la fosforemia prediálisis entre 4,5 y 5,5 mg./dl. El control de la hiperfosfatemia es especialmente importante en los pacientes en tratamiento con metabolitos de la vitamina D, para prevenir la aparición de calcificaciones metastásicas. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que la utilización de dosis elevadas de hidróxido de aluminio puede aumentar los niveles plásmaticos de aluminio y quizás contribuir al desarrollo de osteomalacia, sobre todo en enfermos dializados en áreas con alto contenido de aluminio en el agua.

6.- El tratamiento con metabolitos de la vitamina D debe reservarse para aquellos pacientes con hipocalcemia resistente al tratamiento con diálisis adecuada y suplementos orales de calcio, sobre todo en los casos en que existan signos radiológicos evidentes de osteodistrofia renal, especialmente de osteítis fibrosa quística. En nuestra experiencia, los enfermos con osteomalacia en diálisis, se benefician escasamente de este tratamiento y presentan un elevado riesgo de complicaciones secundarias. La utilización de derivados de la vitamina D requiere un estricto control en los niveles de calcio y fósforo y no se debe iniciar el tratamiento con niveles de fósforo superiores a 5 mg./dl. o de calcio mayores de 10 mg./dl.. La normalización de la fosfatasa alcalina o de la calcemia, durante el curso del tratamiento, obliga a disminuir la dosis de fármaco administrada. La persistencia de niveles de calcio superiores a 10,5 mg./dl. condicionará la suspensión de la terapéutica. El mantenimiento de cifras elevadas de calcio, a pesar de la supresión de la vitamina D, en aquellos enfermos con signos radiológicos evidentes de hiperparatiroidismo, puede ser un índice de no supresibilidad paratiroidea que indicará la realización de una paratiroidectomía.

Las variaciones individuales en la dosis tolerada de metabolitos de la vitamina D y el elevado riesgo de hi-

percalcemia y de sus complicaciones secundarias, obligan a un estrecho control de los niveles de calcio durante el tratamiento, igualmente, se debe de administrar simultáneamente hidróxido de aluminio, para prevenir la hiperfosfatemia y evitar el desarrollo de calcificaciones extraesqueléticas.

Indicaciones de la paratiroidectomía:

La realización de paratiroidectomía quirúrgica, está indicada en aquellas situaciones en que el uso de hidróxido de aluminio, carbonato calcico oral y metabolitos de la vitamina D, junto a una diálisis adecuada, son incapaces de prevenir la progresión radiológica del hiperparatiroidismo y la aparición de calcificaciones metastásicas con hipercalcemia persistente y/o hiperfosfatemia mantenida. Ya ha sido comentado, que la realización de una prueba terapéutica con metabolitos de la vitamina D, en los enfermos con hiperparatiroidismo radiológico, puede ayudar a establecer el diagnóstico de hiperparatiroidismo quirúrgico, en aquellos pacientes que mantengan niveles elevados de calcio con dosis bajas de vitamina D. En estos enfermos debe descartarse la asociación radiológica o histológica de osteomalacia, ya que en esta situación hemos evidenciado hipercalcemia frecuente junto a una escasa respuesta terapéutica durante el tratamiento con 1 alfa-OH-D₃. Por lo tanto, la hipercalcemia persistente en el curso del tratamien-

to con derivados de la vitamina D, puede indicar la presencia de un hiperparatiroidismo no supresible o la presencia de osteomalacia. Ambas situaciones se diferenciarán, además de por criterios radiológicos y/o histológicos, por la mayor frecuencia de sintomatología clínica y la presencia de fosfatasa alcalina normal o sólo discretamente elevada, en aquellos pacientes con un importante grado de osteomalacia. Los pacientes con hiperparatiroidismo, presentan escasos síntomas y en ellos la elevación de fosfatasa alcalina y de PTH es mucho más manifiesta. La paratiroidectomía en los pacientes con osteomalacia, además de no corregir la hipercalcemia, condiciona un grave empeoramiento de la enfermedad ósea, que únicamente mejora con el trasplante renal. En base a estos datos, podemos afirmar que la paratiroidectomía sólo esta indicada en los pacientes con hipercalcemia e hiperfosfatemia persistentes con evidentes signos radiológicos o histológicos de hiperparatiroidismo en ausencia de osteomalacia manifiesta. Excepcionalmente, la paratiroidectomía puede ser necesaria como tratamiento del prurito severo rebelde a la terapéutica conservadora. En algún caso, la aparición de necrosis tisular por calcificaciones vasculares y calcifilaxis, puede requerir paratiroidectomía.

La prevención de la hipocalcemia post-paratiroidectomía puede realizarse mediante el uso de metabolitos de la

vitamina D, cuya administración debe iniciarse aproximadamente, en dosis adecuadas en relación con los niveles plasmáticos de calcio.

La técnica quirúrgica más adecuada, en nuestra experiencia, es la paratiroidectomía subtotal conservando un fragmento que oscilará entre $1/2$ y $1/4$ de una de las glándulas. Algunos grupos recomiendan la paratiroidectomía total con autoinjerto de una porción de glándula en la musculatura del antebrazo. La paratiroidectomía total sin autoinjerto debe evitarse, ya que puede producir un severo hipoparatiroidismo en aquellos pacientes que reciban, posteriormente, un trasplante renal.

Evolución de la osteodistrofia después del trasplante renal:

El trasplante renal funcionante, conlleva una progresiva mejoría en las lesiones radiológicas de osteodistrofia renal, tanto en los pacientes con hiperparatiroidismo como en los que presentan osteomalacia. En ambos tipos de enfermedad ósea hemos observado una paulatina mejoría clínica y bioquímica paralela a la radiológica.

En los pacientes con osteomalacia severa y fracturas invalidantes, el trasplante renal consiguió una progresiva resolución de estas fracturas que consolidaron a los 3-6 meses de la realización del injerto. En estos pacientes con un importante defecto de mineralización ósea, la avidez

ósea por el calcio, tras la recuperación de la función renal, condicionó la aparición de hipocalcemia en relación con la mejoría radiológica. Sin embargo, los pacientes con importante hiperparatiroidismo previo, presentaron frecuentemente hipercalcemia asociada a la persistencia de niveles elevados de PTH. Los factores que podrían condicionar la persistencia de este hiperparatiroidismo, estarían en relación con la presencia de una gran hiperplasia glandular, previa al trasplante, que sería la causa de una secreción excesiva de PTH, suficiente para producir una elevación persistente de los niveles de calcio. En nuestra experiencia, la respuesta glandular paratiroidea, con disminución en la secreción de PTH, al aumento de la calcemia mediante una infusión de calcio, descarta la presencia de un hiperparatiroidismo autónomo que se desarrollaría sobre glándulas crónicamente estimuladas, hipótesis mantenida por algunos autores (209). Sin embargo, en los pacientes trasplantados con hiperparatiroidismo existe un defecto parcial en el control de la secreción de PTH, probablemente condicionada por una lenta involución de la hiperplasia previa.

Otros factores relacionados con la persistencia del hiperparatiroidismo, después del trasplante, son: el tratamiento prolongado con esteroides, que disminuyen la absorción intestinal de calcio; y la presencia de insuficiencia renal moderada, relativamente frecuente en los pacien-

tes trasplantados. Sin embargo, estos últimos factores producirían, lógicamente, un hiperparatiroidismo hipocalcémico, como hemos podido observar en nuestros pacientes con insuficiencia renal, y en ellos se ha demostrado una correlación directa significativa entre las cifras de PTH y creatinina plasmática.

En nuestra experiencia, el hiperparatiroidismo posttrasplante renal suele regresar paulatinamente y ninguno de nuestros pacientes ha requerido paratiroidectomía para el control de las complicaciones secundarias a la hipercalcemia persistente.

BIBLIOGRAFIA

7. B I B L I O G R A F I A

- 1.- Albright, F., T. G. Drake, and H. W. Sulkowitch: Renal osteitis fibrosa cystica: Report of case with discussion of metabolic aspects, Johns Hopkins Med. J., 60:377, 1937.
- 2.- Follis, R. H., Jr., and D. A. Jackson: Renal osteomalacia and osteitis fibrosa in adults, Johns Hopkins Med. J., 72: 232, 1943.
- 3.- Pappenheimer, A. M.,: Effect of an experimental reduction of kidney substance upon parathyroid glands and Skeletal tissue, J. Exp. Med., 64: 965, 1936.
- 4.- Pappenheimer, A. M., and S. L. Wilens: Enlargement of the parathyroid glands in renal disease, Am. J. Pathol., 11:73, 1937.
- 5.- Stambury S. W., and G. A. Lumb: Metabolic studies of renal osteodystrophy: I. Calcium phosphorus and nitrogen metabolism in rickets, osteomalacia and hyperparathyroidism complicating chronic uremia and the osteomalacia of the adult Fanconi syndrome, Medicine (Baltimore), 41:1, 1962.

- 6.- Stambury, S.W., and G.A. Lumb: Parathyroid function in chronic renal failure: A statistical survey of the plasma biochemistry in azotaemic renal osteodystrophy, Q.J.Med., 35:1, 1966.
- 7.- Dent, C.E., C.N.Harper, and G.R.Philpot: Treatment of renal-glomerular osteodystrophy, Q.J.Med., 30:1, 1961.
- 8.- Kleeman, C.R., S.G. Massry, J.W.Coburn, and M.M.Popovtzer: Renal osteodystrophy, soft tissue calcification and disturbed divalent ion metabolism in chronic renal failure, Arch. Intern.Med., 124:262, 1969.
- 9.- Parfitt, A.M., S.G. massry, A.C.Winfield, J.R. de Palma, and A. Gordon: Disordered calcium and phosphorus metabolism during maintenance hemodialysis: Correlation of clinical, roentgenographic and biochemical changes, Amer. J.Med.51: 319, 1971.
- 10.- Ellis, H.A., and K.M.Peart: Renal osteodystrophy with particular reference to the effects of chronic intermittent hemodialysis, Nephron, 8: 402, 1971
- 11.- Ritz, E., B.Krempien, O.Mehls, and Malloche: Skeletal abnormalities in chronic renal insufficiency before and during maintenance hemodialysis, Kidney Int., 4:116, 1973.

- 12.- Stambury, S.W.: Azotaemic renal osteodystrophy in clinics, in Endocrinology and Metabolism, Edited by Mc Intyre, I. Philadelphia. Saunders, vol. 1:267, 1972.
- 13.-Reiss, E., J.M. Canterbury, and R.T. Bilinsky: Measurement of serum parathyroid hormone in renal insufficiency, Trans. Soc. Am. Physicians, 81:104, 1968.
- 14.-Arnaud, C. D.: Hyperparathyroidism and renal failure, Kidney Int., 4:89, 1973.
- 15.-Coburn, J.W., M.M. Popovtzer, S.G. Massry, and C.R. Kleeman: the physiochemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure, Arch. Int. Med., 124: 302, 1969.
- 16.-Slatopolsky, E., S. Caglar, J.P., Pennell, D.B. Taggart, J.M. Canterbury, E. Reiss, and N.S. Bricker: On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog, J. Clin. Invest., 50:492, 1971.

- 17.- Slatopolsky, E., S. Caglar, L. Gradowska, J. Cantenbury, E. Reiss, and N.S. Bricker: On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using "proportional reduction" of dietary phosphorus intake, *Kidney Int.*, 2:147, 1972.
- 18.- Slatopolsky, E., and N.S. Bricker: The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease, *Kidney Int.* 4:141, 1973.
- 19.- Rutherford, W.E., P. Bordier, P. Marie, K. Hruska, H. Harte, A. Greenwalt, J. Blondin, J. Haddad, N. Bricker, and E. Slatopolsky: *J. Clin. Invest.*, 60: 332, 1977.
- 20.- Sebert, J.L., A. Fournier, P. Bordier, J. Bedrossian, J.M. Ldatte, and D. Kuntz, *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 7, 18061 A, 1977.
- 21.- Brautbar, N., and C. Kleeman, *Actualités Néphrologiques* Flammarion, Paris: 175, 1978.

- 22.- Ponchon, G., H.F. DeLuca: the role of the liver in the metabolism of vitamin D, J. Clin.Invest.,48:1273, 1969.
- 23.- Smith, J. E., and D.S. Goodman: The turnover and transport of vitamin D and of a polar metabolite with the properties of 25-hydroxycholecalciferol in human plasma, J. Clin. Invest., 50:2159, 1971.
- 24.- Fraser D.R., and E. Kodicek: Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite, Nature 228:764, 1970.
- 25.- Myrtle, J.F.,and A.W. Norman: Vitamin D: A cholecalciferol metabolite highly active in promoting intestinal calcium transport, Science, 171:79, 1971.
- 26.- Boyle, I.T., R.W. Gray, and H.F.Deluca: Regulation by calcium of in vivo synthesis of 1,25-dihydroxycholecalciferol and 21,25-dihydroxycholecalciferol, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 68:2131, 1971.
- 27.- Henry, H. L., R.J. Midgett, and A.W.Norman: regulation of 25,hydroxyvitamin D₃-1hydroxylase in vivo, J. Biol. Chem., 249:7584, 1974.

- 28.- Booth, E. B., Tsai, and R. C. Morris: Parathyroidectomy reduces 25-hydroxyvitamin D₃-1 alfa-hidroxy-lase activity in the hypocalcemic vitamin D-deficiente chick, J.Clin.Invest., 60:1314, 1977.
- 29.- Tánaka, Y., and H.F. DeLuca: The control of 25-hydroxy-vitamin D metabolism by inorganic phosphorus, Arch. Biochem. Biophys, 154:566, 1973.
- 30.- Larkins, R.G., S. J. Mac Auley, A. Rapaport, T.J. Martin, B. R. Tulloch, P.G.H. Byfield, E. W. Matthews, and I. MacIntyre: effects of nucleotides, hormones, ions, and 1,25-dihydroxycholecalciferol on 1,25-dihydroxycholecalciferol production in isolated chick renal tubules. Clin. Sci. Mol. Med., 46: 559, 1974a.
- 31.- Malluche, H. H., E. Werner, and E. Ritz: Intestinal absorption of calcium and whole body calcium retention in incipient and advanced renal failure. Min Electrol. Metab, 1:263, 1978.
- 32.- Coburn, J.W., M.H. Koppel, A.S. Brickman, and S. G. Massry: Study of intestinal absorption of calcium in patients with renal failure, Kidney Int., 3:264, 1973.

- 33.- Slatopolsky, E., R. Gray, N. D. Adams, J. Lewis, K. Hruska, K. Martin, H. F. DeLuca, and J. Lemann: Low serum levels of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ are not responsible for the development of secondary hyperparathyroidism in early renal failure, *Kidney Int.* 14:733, 1978.
- 34.- Portale, A.A., B.E. Boorth, H.C. Tsai, R.C. Morris: Reduced plasma concentration of $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ in children with moderate renal insufficiency., *Kidney Int.* 16:922, 1979.
- 35.- Llach, F., S. G. Massry, A. Koffler, H. H. Malluche, F. R. Singer, A.S. Brickman, and K. Kurokawa: Secondary hyperparathyroidism in early renal failure: Role of phosphate retention, *Kidney int.*, 12:459, 1977.
- 36.- Brickman A.S., J.W. Coburn, S.G. Massry: $1,25$ -dihydroxy-vitamin D_3 in normal man and patients with renal failure, *Ann. Intern. Med.*, 80:161, 1974.
- 37.- Eisman, J.A., A. J. Hamstra, B. E. Kream, and H. F. DeLuca: $1,25$ -dihydroxy-vitamin D in biological fluids: A simplified and sensitive assay, *Science*, 193:1021, 1976.

- 38.- Brunbaugh, P.F., D.H. Haussler, R. Bressler, and M. R. Haussler: Radio-receptor assay for 1 alfa,25-dihydroxy-vitamina D₃, Science, 183:1089, 1974.
- 39.- Chertow, B.S., D. J. Baylink, J. F. Wergedal, M. H. H. Su, and A. W. Norman: Decrease in serum immunoreactive parathyroid hormone in rats and in parathyroid hormone secretion in vitro- by 1,25- dihydroxycholecalciferol, J. Clin. Invest., 56:668, 1975.
- 40.- Tanaka, Y., H. F. DeLuca, J.G. Ghazarian, G. A. Willians, and G. K. Hargis: The effecto of vitamin D and its metabolites on serum parathyroid hormone levels in the rat. Min. Electrol. Metab., 2:20, 1979.
- 41.- Llach, F., J.W. Corburn, A.S. Brickman, K. Kurokawa, A.W.Norman, J. M.Canterbury, and E. Reiss:Acute actions of 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ in normal man: Effect on calcium and parathyroid status, J.Clin.Endocrinol. Metab., 44:1054,1977.
- 42.- Oldham, S.B., R. Smith, D.L. Hartenbower, H. L. Henry, A. W. Norman, and J. W. Coburn: The acute effects of 1,25 -dihydroxycholecalciferol on serum immunoreactive parathyroid hormone (PTH) in the dog. Endocrinology, 104:248, 1979.

- 43.- Massry, G.S., R. Stein, J. Garty, A. I. Arieff, J. W. Coburn, A. W. Norman, and R. M. Friedler: Skeletal resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in uremia: role of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, *Kidney Int.*, 9: 467, 1976.
- 44.- Llach, F., S. G. Massry, F. R. Singer, K. Kurokawa, J. H. Kaye, and J. W. Coburn: Skeletal resistance of endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure: A possible cause for secondary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41:338, 1975.
- 45.- Sommerville, P. J., and M. Kaye: Resistance of parathyroid hormone in renal failure: Role of vitamin D metabolites, *Kidney Int.* 14:245, 1978.
- 46.- Catherwood, B. V., R. M. Friedler, and F. R. Singer: Sites of clearances of endogenous parathyroid hormone in vitamin D deficient dog, *Endocrinology*, 98:228, 1976.
- 47.- Melick, R. A., T. J. Martin: Parathyroid hormone metabolism in man. Effect of nephrectomy. *Clinical Science*, 37:667, 1969.

- 48.- Hruska, K. A., R. Dopelman, W.E. Rutherford, S.Klahr, and E. Slatopolsky: Metabolism of immunoreactive parathyroid hormone in the dog. The role of the kidney and the effects of chronic renal disease, J. Clin. Invest., 56:39, 1975.
- 49.- Goldsmith, R. S., J. Furszyfer, W. J. Johnson, E. E. Fournier, G. W. Sizemore, and C. P. Arnaud: Etiology of hyperparathyroidism and bone disease during chronic hemodialysis. III. Evaluation of parathyroid suppressibility. J. Clin Invest., 52:173, 1973.
- 50.- Parfitt, A.M. and Kleerekoper, M.: Clinical disorders of calcium, phosphorus and magnesium metabolism en: Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. Ed, Maxwell and Kleeman, pag. 947, 1980.
- 51.- DeLuca, H. F., Ann Intern. Med. 85:367, 1976.
- 52.- Haussler, M. R., and T. A. MacCain, Engl.J. Med. 197: 974 and 1041, 1977.
- 53.- Bordier, P., H. Rasmussen, P. Marie, L. Miravet, J. Guerin, and A. Ryckewaert, J. Clin. Endocr. Metab., 46:248, 1978.

- 54.- Coburn, J. W., A.S. Brickman, and D.S. Sherrard:
Use of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ to separate "types" of renal osteo-
dystrophy, Proc. EDTA, 14:442, 1977.
- 55.- Eastwood, J. B., T.C.B. Stamp, E. Harris, and H. F.
de Wardener, Lancet ii, 1022, 1976.
- 56.- Fournier, A., P. Bordier, J. Gueris, J. L. Sebert, P.
Marie, C. Ferriere, J. Bedrossian, and H. F. DeLuca,
en Vitamin D, biochemical, chemical and clinical as-
pects related to calcium metabolism, Edited by A. W.
Norman et al, De Gruyter, New York, pag. 667. 1977.
- 57.- Garabedian, M., and A. Ulmann, Actualités Nephrologiques,
Flamarion, Paris, pag. 163, 1978.
- 58.- David, D. S., en calcium metabolism in renal failure
and Nephrolithiasis, Ed. by Davis NS. New York, John
Wiley, 1977.
- 59.- Pierides, A. M.: Bone disease in azotemic patients on
repetitive hemodialysis , Dial. Trans., 7:725, 1979.
- 60.- Coburn, J. W., K. Kurokawa, and F. Llach: Altered di-
valent ion metabolism in renal disease and renal os-
teodystrophy, en: clinical disorders of fluid and elec-
trolyte metabolism. Ed by Maxwell and Kleeman, pag. 1153,
1980.

- 61.- Yendt, E. R., T. B. Connor, J. E. Howard.: In vitro calcification of rat cartilage in normal and pathological human sera with some observations on the pathogenesis of renal rickets. Bull. J. Hopkins Hosp., 96: 1, 1955.
- 62.- Ellis, H. A., A. M. Pierides, T. G. Feest, M. K. Ward, and D. N. S. Kerr: Histopathology of renal osteodystrophy with particular reference to the effects of 1 alfa-bydroxy-vitamin D₃ in patients by long-term hemodialysis, Clin. Endocr., 7 suppl., 31s, 1977.
- 63.- Pierides, A. M., W. Simpson, M. K. Ward, H. A. Ellis, J. H. Dewar, and D. N. S. Kerr: Variable response to long-term 1 alfa-hydroxycholecalciferol in hemodialysis osteodystrophy, Lancet, i, 1092, 1976.
- 64.- Coburn, J. W., D. J. Sherrard, A. S. Brickman, E. G. C. Wong, A. W. Norman, and F. R. Singer: A Skeletal mineralizing defect in dialysis patients: A syndrome resembling osteomalacia but unrelated to vitamin D, Contrib. Nephrol. 18:172, 1979.
- 65.- Ellis, H. A., and K. M. Peart: Azotemic renal osteodystrophy, a quantitative study of iliac bone, L. Clin. Pathol. , 26:83, 1973.

- 66.- Alvarez-Ude, F., T. G. Feest, M. K. Ward, and D. N. S. Kerr: Hemodialysis bone disease: Correlation between clinical, histologic and other findings, *Kidney Int.*, 14:68, 1978.
- 67.- Ward, M. K., T. G. Feest, H. A. Ellis, I. S. Parkinson, D. N. S. Kerr, J. Herrington, and G. L. Goode: Osteomalacic dialysis osteodystrophy: Evidence for a water-borne etiological agent, probably aluminium, *Lancet*, i, 841, 1978.
- 68.- Schott, G. D., M. R. Wills: Muscle weakness in osteomalacia, *Lancet*, i, 626, 1976.
- 69.- Mallette, L. E., B. M. Patten, and W. K. Engel: Neuromuscular disease in secondary hyperparathyroidism. *Ann. Intern. Med.*, 82:474, 1975.
- 70.- Birge, S. J. : Vitamin D, muscle and phosphate homeostasis, *Min. Electrol. Metab.*, 1:57, 1978.
- 71.- Rever, B. L. , A. S. Brickman, D. J. Sherrard, and J. W. Coburn: Vitamin D responsive, proximal myopathy in chronic renal failure., *West Dial. Transpl. Soc.* pag. 46 (abstract), 1979.
- 72.- Henderson, R.G., R. G. G. Russell, , J. G. G. Ladin-

gham, R. Smith, D. O. Oliver, R. J. Walton, D.G. Small, C. Preston, C. T. Warner, and A. W. Norman: effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol on calcium absorption, muscle weakness, and bone disease in chronic renal failure. Lancet, i: 379, 1974.

- 73.- Smith, R., and G. Stern: Miopathy , osteomalacia and hyperparathyroidism. Brain, 90:593, 1967.
- 74.- Schoenfeld, P. J., J. A. Martin, B. Barnes, and S.L. Teitelbaum: Amelioration of myopathy with 25-hidroxy-vitamin D₃ therapy (25(OH)D₃) in patients on chronic hemodialysis. Third Workshop on vitamin D, Asilomar, California, 1977, pag. 160 (resumen).
- 75.- Rodman, J. S., and T. Baker: changes in the Kinetics of muscle contraction in vitamin D-depleted rats. Kidney Int., 13:189, 1978.
- 76.- Curry, O. B., J. F. Basten, M. J. O. Francis, and R. Smith: Calcium uptake by sarcoplasmic reticulum of muscle from vitamin D-deficient rabbits, Nature, 249: 83, 1974.
- 77.- Matthews, C., K.W. Heimberg, E. Ritz, B. Agostini, J. Fritzsche, and W. Hasselbach: Effects of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in impaires calcium transport by the sarcoplasmic reticulum in experimental uremia, Kidney Int., 11:227, 1977.

- 78.- Haussler, M. R., and T. A. MacCain: Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action, N. Engl. J. Med., 297:974, 1977.
- 79.- Massry, S. G., M. M. Popovtzer, J. W. Coburn, D. L. Makoff, M. H. Maxwell, and C. R. Kleeman: Intractable pruritus as a manifestation of secondary hyperparathyroidism in uremia. Disappearance of itching following subtotal parathyroidectomy. N. Engl. J. Med., 279:697, 1968.
- 80.- Holliday, M. A.: Calorie deficiency in children with uremia: effect upon growth, Pediatrics, 50: 590, 1977.
- 81.- Mehls, O., E. Ritz, G. Gilli, H. Schmidt-Grayk, B. Krempien, B. Kourist, H. Wesch, and P. Prager: Skeletal changes and growth in experimental uremia. Nephron, 18:288, 1977.
- 82.- Schärer, K., C. Chautler, F.P. Brunner, H. J. Gurland, C. Jacobs, F. M. Parsons, G. Seyffart, and A.J. Wing: Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe, 1974. Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc., 12:65, 1975.

- 83.- Mirahmadi, K. S., J. W. Coburn, and R. Bluestone:
Calcific periartthritis and hemodialysis, J. A.M.A.,
223:548, 1973.
- 84.- Massry, S. G., R. Bluestone, J. R. Klinenberg, and J.
W. Coburn: Abnormalities of the musculoskeletal system
in hemodialysis patients. Semin. Arthritis Rheum., 4:
321, 1975.
- 85.- Lotem, M., M. P. Robson, J. B. Rosenfeld: Spontaneous
rupture of the quadriceps tendon in patients on chro-
nic hemodialysis, Ann. Rheum. Dis., 33:428, 1974.
- 86.- Gipstein, R. M., J. W. Coburn, D. A. Adams, D. B. N.
Lee, K. P. Parsa, A. Sellers, W. N. Suki, and S. G.
Massry: Calciphylaxis in man. A syndrome of tissue ne-
crosis and vascular calcification in 11 patients with
chronic renal disease. Arch. Inter. Med., 136:1273, 1976.
- 87.- Arieff, A. I., and S. G. Massry: Calcium metabolism of
brain in acute renal failure. J. Clin. Invest., 53: 387,
1974.
- 88.- Ward, M. K., A. M. Pierides, P. Fawcett, D. A. Shaw, R. H.
Perry, B. E. Tomlinson, and D. N. S. Kerr: Dialysis en-
cephalopathy syndrome, Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc,
13:348, 1976.

- 89.- Ball, J.H., D.E. Butkus, and D. S. Madison: Effects of subtotal parathyroidectomy on dialysis dementia, Nephron, 18: 151, 1977.
- 90.- Coburn. J. W., F. Lach: Renal osteodystrophy and maintenance dialysis in: "Replacement of renal function by dialysis", Ed, Drukker, Parsons and Maher, Pag. 571 , 1978.
- 91.- Ball, J. H., J. W. Johnson, C. L. Hampers, and J. P. Merrill: The many facts of secondary hyperparathyroidism. Arch. Inter. Med. 131:746, 1973.
- 92.- Amend, W. J. Jr., S. M. Steinberg, E. G. Lowrie, J. M. Lazarus, C. L. Hampers, and J.P. Merrill: The influence of serum calcium and parathyroid hormone upon glucose metabolism in uremia. J. Lab. Clin. Med., 86:435, 1975.
- 93.- Sinha, T. K., P. Thajchayapong, S. F. Queener, D.O. Allen, and N. H. Bell: On the lipolytic action of parathyroid hormone in man, Metabolism, 25:251, 1976.
- 94.- Cantin, M.: Kidney, parathyroid hormone and lipemia, Lab. Invest., 14:1691, 1965.

- 95.- Parfitt, A. M. : Clinical and radiographic manifestations of renal osteodystrophy. In calcium metabolism in renal failure and Nephrolithiasis, edited by David D. S., New York, John Wiley and Sons, pag. 150, 1976.
- 96.- Meema, H. E., D.L. Schatz: Simple radiologic demonstration of critical bone loss in thyrotoxicosis. Radiology, 97:9, 1970.
- 97.- Meema, H. D., S. Rabinovich, S. Meema, G. L. Lloyd, and D. G. Oreopoulos: Improved radiological diagnosis of azotemic osteodystrophy. Radiology, 102:1, 1972.
- 98.- Doyle, F. H.: Radiological patterns of bone disease associated with renal glomerular failure in adults, Br. Med. Bull., 28:220, 1972.
- 99.- Craven, J. D.: Renal glomerular osteodystrophy. Clin. Radiol. 15:210, 1964.
- 100.- Ellis, K., and R. J. Hoschstim: The skull in hyperparathyroid bone disease. Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med., 83:732, 1960.

- 101.- Mehls, O., E. Ritz, K. Burkhard, W. Link, E. Willich, and K. Schärer: Slipped epiphysis in renal osteodystrophy, Arch. Dis. Child., 50:545, 1975.
- 102.- Ritz, E., B. Krempien, O. Mehls, and H. Malluche: Skeletal abnormalities in chronic renal insufficiency before and during maintenance hemodialysis, Kidney Int. 4: 116, 1973.
- 103.- Griffiths, H. J., J. T. Ennis, G. Bailey,: Skeletal changes following renal transplantation. Radiology, 113:621, 1974.
- 104.- Parfitt, A. M., S. G. Massry, and A. C. Winfield: Osteopenia and fractures occurring during maintenance hemodialysis. Clin. Orthop., 87:287, 1972.
- 105.- Cochran, M., L. Bulusu, A. Horsman, L. Srsiak, and B. E. C. Nordin: Hypocalcemia and bone disease in chronic renal failure. Nephron, 10: 113, 1973.
- 106.- Fleisch, H., and R. G. G. Russell: Experimental clinical studies with pyrophosphata and diphosphonates . In calcium Metabolism in Renal Failure and Nephrolithiasis, edited by David D. S. New York, John Wiley and Sons, pag. 293, 1976.

- 107.- Ritz, E., and V. Lenhard: effecto of raised dialysate magnesium levels on serum PTH levels, en Rein et calcium, ed. by Hiocco D. J. Symposium. Colmar.
- 108.- Goldsmith, R. S., J. Furszyfer, W. J. Johnson, A. E. Fournier, and C. E. Arnaud: Control of secondary hyperparathyroidism during long-term hemodialysis, Amer. J. Med., 50:692, 1971.
- 109.- Chanard, J., J. Assailly, C. Bader, and J. Funck-Brentano: Rapid method for measurement of fractional intestinal absorption of calcium, J. Nucl. Med., 15:369, 1974.
- 110.- Barril, G., P. Dominguez, R. Jofre, S. G. de Vinuesa, J. Luño, y F. Valderrabano: Calcium intestinal absorption on uremic patients. Effects of the treatment with hemodialysis, 1 alfa OH-D₃ and renal transplant, 8th International Congress of Nephrology, Athenes 1981 pag. 104. Abstract.
- 111.- Griffith, G. C., G. Nichols Jr., J. D. Asher, and B. Flanigan: Heparin osteoporosis, J. Amer. Med. Ass., 193:91, 1965.

- 112.- Taves, D. R., R. Terry, F. A. Smith, and D. E. Gardner: Use of fluoridated water in long term hemodialysis, Arch. Inter. Med., 115:167, 1965.
- 113.- Taves, D. R., Freeman, R. B., D. E. Kamm, L. P. Ramos and B. H. Scribner: Hemodialysis with fluoridated water, Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 14:412, 1968.
- 114.- Posen, G. A., J. R. Marier, and Z.F. Jaworski: Renal osteodystrophy in patients on long-term hemodialysis with fluoridated water, Fluoride, 4:114, 1971.
- 115.- Coburn, J.W., A. S. Brickman, and S. G. Massry: Medical treatment in primary and secondary hyperparathyroidism, Semin. Drug, Treat., 2:117, 1972.
- 116.- Wing, A. J., J. R. Curtis, J. B. Eastwood, E.K. M. Smith, and H. E. DeWardener: Transient and persistent Hypercalcemia in patients treated by maintenance hemodialysis, Br. Med. J., 4:150, 1968.
- 117.- Papadimitriou, M., J. C. Gingell, and G. D. Chisholm: Hypercalcemia from calcium ion-exchange resins in patients on regular hemodialysis, Lancet, 2:948, 1968.

- 118.- Katz, A. I., C. L. Hampers, and J. P. Merrill: Secondary hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in chronic renal failure, *Medicine (Baltimore)*, 48:333, 1969.
- 119.- Massry, S. G., J. W. Coburn, D. B. N. Lee, J. Joswey, and C. R. Kleeman: Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure: Study in 105 human subjects. *Ann. Intern. Med.*, 78:357, 1973.
- 120.- Messner, R. P., H. T. Smith, F. L. Shapiro, and D.H. Gregory: The effect of hemodialysis, vitamin D, and renal homotransplantation on the calcium malabsorption of chronic renal failure, *J. Lab. Clin. Med.*, 74:472, 1969.
- 121.- Burnell, J. M., and E. Teubner: effects of decreasing magnesium in patients with chronic renal failure, *Proc. Clin. Dial. Transplant Forum*, 5:191, 1976.
- 122.- Raman, A., Y. K. Chong, and G. A. Sreenevasan: Effects of varying dialysate calcium concentration on the plasma calcium fractions in patients on dialysis, *Nephron*, 16:181, 1976.

- 123.- Luño, J., A.L. Alles, S. G. de Vinuesa, J. M. López, M.Herrero, y F. Valderrabano: Efecto de la diálisis y ultrafiltración sobre los niveles plasmáticos de calcio iónico y hormona paratiroidea, XII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. Santiago de Compostela, 1980. (Abstract).
- 124.- Bouillon, R., R.Verberckmoes, and P. D. Moor: Influence of dialysate calcium concentration and vitamin D on serum parathyroid hormone during repetitive dialysis, *Kidney Int.*, 7:422, 1975.
- 125.- Strong, H. F., B. C. Schatz, J. H. Shinaberger, and J. W. Coburn: Measurement of dialysance and bidirectional fluxes of calcium in vivo using radio-calcium, *Trans. Am.Soc. Artif. Intern. Organs*, 17:108, 1971.
- 126.- Goldsmith, R. S., J. Furszyter, W. J. Jhonson, G.W. Beeler, Jr., and W. F. Taylor: Calcium fluxeduring hemo-diálisis, *Nephron*, 20:132, 1978.
- 127.- Mirhamadi, K. S., B. S. Duffy, J. H. Shinaberger, J. Jowsey, S. G. Massry, and J. W. Coburn: A controlled evaluation of clinical and metabolic effects of dialysate calcium levels during regular dialysis, *Trans-Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 17:118, 1971.

- 128.- Wolf, A.V., D. G. Remp, J. E. Kiley, and G. D. Currie: Artificial kidney function: Kinetic of hemodialysis, J. Clin. Invest., 30:10 ("), 1951.
- 129.- Bishop, M. C., J. G. G. Ledingham, and D. O. Oliver: Phosphate deficiency in hemodialysed patients, Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc., 8:106, 1971.
- 130.- Walse, M., and W. J. Rahill: Renal tubular transport of fluoride compared with chloride, Am. J. Physiol., 210:1290, 1966.
- 131.- Nielsen, E., N. Solomon, N. J. Goodwin, N. Siddhwarn, R. Galonsky, D. Taves, and E. P. Friedman: Fluoride metabolism in uremia, Trans. Am. Soc. Artif. Organs, 20: 197, 1974.
- 132.- Cordy, P., R. Gagnon, D. R. Taves, and M. Kaye: Fluoride and hemodialysis, Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 20: 197, 1974.
- 133.- Siddiqui, J. Y., W. Simpson, H. A. Ellis, and D. N. S. Kerr: Serum flouride in chronic renal failure, Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc., 7:110, 1970.

- 134.- Weatherell, J. A., and S. M. Weidmann: the skeletal changes in chronic experimental fluorosis, J. Pathol. Bacteriol., 78:233, 1959.
- 135.- Oreopoulos, D. G., D. R. Taves, S. Rabinovich, H. E. Meema, T. Murray, S. S. Fenton, and G. A. de Veber: Fluoride and dialysis osteodystrophy: results of double blind study, Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 20: 203, 1974.
- 136.- Posen, G. A., D. G. Gray, and A. F. Jaworski: Comparison of renal osteodystrophy in patients dialyzed with deionized and non deionized water, Trans. Am. Aso. Artif. Intern. Organs, 18:405, 1972.
- 137.- Alfrey, A. C., D. Jenkins, C. G. Groth, W. S. Schorr, L. Gecelter, and D. A. Ogden: Resolution of hyperparathyroidism after renal transplantation, N. Engl. J. Med., 279:1349, 1968.
- 138.- Schwartz, G. H., D. S. David, R. R. Riggio, P. D. Saville, J. C. Whitsell, K. H. Stenzel, and A. L. Rubin: Hypercalcemia after renal transplantation, Am. J. Med., 49:42, 1970.

- 139.- Jhonson, W. J., R. S. Goldsmith, and C. D. Arnaud:
Prevention and treatment of prgressive secondary hyperparathyroidis in advanced renal failure, Med.Clin. North. Am., 56:961, 1972.
- 140.- David, D. S., S. Sakai, B. L. Brennen, R. A. Riggio, J. Cheigh, K. H. Stenzel, A. L. Rubin, and L. M. Sherwood: Hypercalcemia after renal transplantation: Long-term Follow-up data, N. Engl. J. Med., 289:398, 1973.
- 141.- McIntosh, D. A., E. W. Peterson, and J. J. McPhare:
Autonomy of parathyroid function after renal homotransplantation, Ann. Intern. Med., 65:900, 1966.
- 142.- Mayer, G. P., J. F. Habener, and J. T. Potts, Jr.:
Parathyroid hormone secretion in vivo: Demosntration of a calcium-independent non-suppressible component of secretion, J. Clin. Invest., 57:678, 1976.
- 143.- Gittes, R. F., and I. C. Radde: Experimental model for hyperparathyroidism: effect of excessive numbers of transplant s isologous parathyroid glands, J. Urol., 95:959, 1966.
- 144.- Moorhead, J. F., M. R. Wills, K. Y. Ahmed, R. A. Baillod, Z. Varghese, G. L. V. Tatler, and A. Fairney:

hypophosphatemic osteomalacia after cadaveric renal transplantation, *Lancet*, i:694, 1974.

- 145.- Geis, W.P., M. M. Popovtzer, J. J. Cormam, C. G. Halgrimson, C. G. Groth, and T. E. Starzl: The diagnosis and treatment of hyperparathyroidism after renal homotransplantation, *Surg. Gynecol, Obstet.*, 137:997, 1974.
- 146.- Chattergee, S. N., R.M. Friedler, T. V. Berne, S. B. Oldham, F. R. Singer, and S. G. Massry: Persistent hypercalcemia after successful renal transplantation, *Nephron*, 17:1, 1976.
- 147.- Christensen, M.S., H. E. Nielsen, and S. Trring: Hypercalciuria and parathyroid function after renal transplantation, *Acta, Med, Scan.*, 201:35, 1977.
- 148.- Wells, S.A., J.C. Grunnell, H. D. Shelburne, A.B. Schneider, and L. M. Sherwood: Transplantation of the parathyroid glands in man: Clinical indications and results, *Surgery*, 78:34, 1975.
- 149.- Carroll, R. N. P., E. D. Willians, T. Aung, E. Yeoboah, and R. Shackman: The effect of renal transplantation

on renal osteodystrophy, Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc., 10:446, 1973.

- 150.- Pierides, A. M., H.A. Ellis, K. M. Peart, W. Simson, P. R. Uldall, and D. N. S. Kerr: Assessment of renal osteodystrophy following renal transplantation, Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc., 11:481, 1974.
- 151.- Gustafsson, L. A., M. H. Meyers, and T. V. Berne: Total hip replacement in renal transplant recipients with aseptic necrosis of the femoral head, Lancet, ii: 606, 1976.
- 152.- Habermann, E. T., and R. L. Cirstofaro: Avascular necrosis of bone as complication of renal transplantation, Semin. Arthritis Rheum., 6:189, 1976.
- 153.- Potter, D., F.O. Belzer, L. Rames, M. A. Holliday, S.L. Kovatz, and J. S. Najarian: the treatment of chronic uremia in childhood, Pediatrics, 45:432, 1970.
- 154.- McEnery, P. T., L. L. Gonzales, L. W. Martin, and C. D. West: Growth and development of children with renal transplants: Use of alternate day steroid therapy, J. Pediat., 83:806, 1973.

- 155.- Coburn, J. W., and A. S. Brickman: Current status of the use of never analogs of vitamin D in the management of renal osteodystrophy, in S. G. Massry, E. Ritz, and A. Rapado (eds.), Homeostasis of phosphate and other minerals, Plenum Press, New York, 1978, pag. 374.
- 156.- Catto, G. R., M. Mcleod, B. Pek, and E. Kodicek: 1 alfa-Hydroxycholecalciferol: A treatment for renal bone disease, Br. Med. J., 1:12, 1975.
- 157.- Kanis, J. A., M. Earnshaw, R. G. Henderson, G. Heynen, J. G. G. Ledingham, R. B. Naik, D. O. Oliver, R. G. G. Russell, R. Smith, R. H. Wilkinson, and C. G. Woods: Correlation of clinical, biochemical and skeletal responses to 1 alfa-hydroxy-vitamin D₃ in renal bone disease, Clin. Endocrinol. 7:45s, 1977.
- 158.- Kanis, J. A., R. G. G., Ruggell, R. B. Naik, M. Earnshaw, R. Smith, G. Heynen, and C. G. Woods: Factors influencing the response to 1 alfa-hydroxy-vitamin D₃ in patients with renal bone disease, Clin. Endocrinol. 7:51s, 1977.
- 159.- Goldstein, D. A., H. H. Malluche, S. G. Massry: Long-term effects of 1,25-(OH)₂D₃ on clinical and biochemical derangements of divalents ions in dialysis patients, Contrib. Nephrol., 18:42, 1979.

- 160.- Brickman, A.S., D.L. Hartenbower, A. W. Norman, and J. W. Coburn: Actions of 1 alfa-hydroxy-vitamin D₃ and 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ in mineral metabolism in man. Effects on net absorption of phosphorus. Am. J. Clin. Nutr., 30:1064, 1977.
- 161.- Brickman, A.S., J. W. Coburn, G. R. Friedman, W.H.Oka-mura, S. G. Massry, and A. W. Norman: Comparison of effects of 1 alfa-hydroxy-vitamin D₃ and 1,25-dihydroxi-vitamin D₃ in man. J. Clin. Invest., 57:1540, 1976.
- 162.- Kanis, J.A., R.G.G. Russell,: Rate of reversal of hypercalcemia and hypercalciuria induced by vitamin D and its 1 alfa-hydroxylated derivatives. Br. Med. J.,1:78, 1977.
- 163.- Chesney, R. W., A. V. Moorthy, J. A. Eisman, D.K.Jax, R. B. Mazess, and H. F. DeLuca: Increased growth after long-term and 1 alfa,25-vitamin D₃ in childhood renal osteodystrophy, N. Engl. J. Med., 298:242, 1978.
- 164.- Pierides, A. M., D. N. Kerr, H. A. Ellis, J. L. H. O'Riordan, and H. F. DeLuca: 1 alfa-hydroxycholecalciferol in hemodialysis renal osteodystrophy. Adverse effects of anticonvulsant therapy. Clin. Nephrol.,5: 189, 1976.

- 165.- Coburn, J. W., A. S. Brickman, D. J. Sherrard, F.R. Singer, D. J. Baylink, E. G. C. Wong, S. G. Massry, and A. W. Norman, Clinical effecacy of 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ in renal osteodystrophy, en Vitamin D: Biochemical, chemical and clinical aspects related to calcium metabolism, ed. by Norman, A. W., K. Schaefer, J. W. Coburn, H. F. DeLuca, D. Fraser, H. G. Grigoleit, D. von Herrath, Berlin, W. de Gruyter, 1977, pag. 657.
- 166.- Silverberg, D. S., K. B. Bettcher, J. B. Dossetor, T. R. Overton, M. F. Holick, and H. F. DeLuca: Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol in renal osteodystrophy, Can. Med. Assoc. J., 112:190 1975.
- 167.-Brickman, A. S., J. W. Coburn, D. J. Sherrard, E. G. C. Wong, A. W. Norman, and F. R. Singer: Clinical effects of 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ in uremic patients with overt osteodystrophy. Contrib. Nephrol., 18:29, 1979.
- 168.- Wilson, R. E., C. L. Hampers, D. S. Bernstein, J. W. Jhonson, and J. P. Merrill: Subtotal parathyroidectomy in chronic renal failure, Ann. Surg., 174:640, 1971.

- 169.- Marshall, D. H., And B. E. C. Nordin: Kinetic analysis of plasma radioactivity after oral ingestion of radiocalcium, *Nature*, 222:797, 1969.
- 170.- Pletka, P., D. S. Barnastein, D. L. Hampers, J. P. Merrill, and L. M. Sherwood: effects of magnesium on PTH secretion during chronic hemodialysis, *Lancet*, 1: 462, 1971.
- 171.- Baker, L. R., P. Ackrill, and W. R. Cattell: Iatrogenic osteomalacia and myopathy due to phosphate depletion, *Brit. Med. J.*, 3:150, 1974.
- 172.- Mahomy, J. F., J. M. Hayes, and J. P. Ingham: Hypophosphatemic osteomalacia in patients receiving hemodialysis. *Brit. Med. J.* 2: i42, 1p76.
- 173.- Simpson, W., H. A. Ellis, D. N. S. Kerr, M. McElroy, R. A. McNay, and K. N. Peart: Bone disease in long-term hemodialysis: The association of radiological with histologic abnormalities, *Br. J. Radiol.*, 49: 105, 1976.
- 174.- Feest, T. G., M. K. Ward, and H. A. Ellis: Renal bone disease.- What is it, why does it happen, *Clin. Endocr.*/ 7:19s., 1977.

- 175.- Bishop, M. C., J. G. Ledingham, D. Oliver, and R. Smith:
Biochemical markers in bone disease, Proc. EDTA, 8:122,
1971.
- 176.- Simpson, W., and D. N. S. Kerr: Skeletal changes in pa-
tients on regular hemodialysis, Radiology, 107:313,
1973.
- 177.- Lumb, G. A., E. B. Mawer, and S. W. Stambury: The apa-
rent Vitamin D resistance of chronic renal failure.
A study of physiology of Vitamin D in man. Am. J. Med.
50:421, 1971.
- 178.- Gray, R., I. Boyle, and H. F. DeLuca: Vitamin D meta-
bolism. The role of kidney tissue. Science, 172:1232,
1971.
- 179.- DeLuca, H. F.: Vitamin D metabolism, Clin. Endocr./
7:255, 1977.
- 180.- Stambury, H. W.: The role of vitamin D in renal bone
disease, Clin. Endocr., 7:25s, 1977.
- 181.- Mawer, E. B., J. Backhouse, C. M. Taylor, G. A. Lumb,
and S. W. Stambury: Failure of formation of 1,25-dihy-

droxycholecalciferol in chronic renal insufficiency,
Lancet, i:626, 1973.

- 182.- Ogg, C. S.: The intestinal absorption of Ca^{47} in patients with renal failure, Clin. Sci., 34:467, 1968.
- 183.- Parker, T. F., P. Vergne-Marini, A. R. Hull, C. Pak, and J. S. Fordtran: Yeyunal absorption and secretion of calcium in patients with chronic renal disease on hemodialysis, J. Clin. Invest., 54:358, 1975.
- 184.- Pierides, A. M., P. Aljama, D. N. S. Kerr, M. Scott, and A. W. Norman: Effect of 1 alfa-hydroxycholecalciferol, 24,25-dihydroxycholecalciferol and successful transplantation on calcium absorption, Nephron, 20: 203, 1978.
- 185.- Winney, R. J., P. Tothill, J. S. Robson, S. R. Abbot, G. P. Lidgard, E. H. D. Cameron, M. A. Smith, J. Mac Pherson, and J. A. Strong: the effect of dialysate calcium-concentration and 1 alfa-hydroxyvitamin D_3 on skeletal calcium loss and hyperparathyroidism in hemodialysis patients, Clin. Endocr., 7:151s, 1977.
- 186.- Brickman, A. S., and A. S., and A. W. Norman: Treatment of renal osteodystrophy with calciferol (vit.D) and related steroids, Kidney Int., 4:161, 1973.

- 187.-Chen, T. C., L. Castillo, M. Korycka-Dahl, and H. F. DeLuca: Role of Vitamin D metabolites in phosphate transport of rat intestine, J. Nutrition, 104:1056, 1974.
- 188.-Peacock, M., J. E. Aaron, G. S. Walker, and A.M. Davison: Bone disease and hyperparathyroidism in chronic renal failure: the effect of 1 alfa-hydroxyvitamin D₃, Clin. Endocr., 7:73s, 1977.
- 189.-Chalmers, T. M., M. W. Davie, J. LL. Hunter, K. F. B. Pelc, and E. Kodicek: 1 alfa-hydroxycholecalciferol as a substitute for the kidney hormone 1,25 dihydroxycholecalciferol in chronic renal failure, Lancet ii: 696, 1973.
- 190.-Chan, J. C., S. B. Oldham, M. F. Holick, and H. F. DeLuca: 1 alfa-hydroxyvitamin D₃ in chronic renal failure. A potent analogue of the kidney hormone 1,25-dihydroxvitamin D₃, J. Amer. Med. Ass., 234:47, 1972.
- 191.-Nielsen, H. E., M. S. Christensen, F. Melsen, K. F. Romer, and H. E. Hansen: Effect of 1 alfa-hydroxyvitamin D₃ on parathyroid function in patients with chronic renal failure, Clin. Endocr., 7:67s, 1977.

- 192.- Pierides, A. M., H. A. Ellis, W. Simpson, D. Cook, and D. N. S. Kerr: The effect of 1 alfa-hydroxyvitamin D₃ in predialysis renal bone disease, Clin. Endocr., 7: 109s, 1977.
- 193.- Junor, B.J.R., and G. R. D. Catto: The effect of 1 alfa-hydroxyvitamin D₃ on calcium and mineral content of bone in renal osteodystrophy, Clin. Endocr., 7: 131s, 1977.
- 194.- Postletwaite, and I. B. Houston: Bone disease in children with chronic renal failure: therapy with 1 alfa-hydroxyvitamin D₃, Clin. Endocr., 7: 117s, 1977.
- 195.- Kanis, J. A., R. G. G. Russell, and R. Smith: Physiological and therapeutic differences between vitamin D, its metabolites and analogues, Clin. Endocr., 7: 191s, 1977.
- 196.- Massry, S. G., J. W. Coburn, M. M. Popovtzer, J. H. Shina, M. H. Maxwell, and C. R. Kleeman: Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure, Arch. Intern. Med., 124: 431, 1969.
- 197.- Potts, J. T., R. E. Reitz, L. J. Deftos, M. B. Kaye, J. Richardson, J. M. Buckle, and G. D. Auerbach: Secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease,

Arch. Intern. Med., 124:408, 1969.

- 198.- Arnaud, C. D.: Hyperparathyroidism and renal failure, Kidney Int. 4:89, 1983.
- 199.- Ogg, O. S. :parathyroidectomy in the treatment of secondary renal hyperparathyroidism, Kidney Int., 4:168, 1973.
- 200.- Reiss, E., and J. M. Canterbury: Spectrum of hyperparathyroidism, Am. J. Med., 55:794, 1974.
- 201.- Coburn, J W: Renal Osteodystrophy. Kidney Int. 17:677, 1980.
- 202.- Felsenfeld, A.J., J.M. Harrelson, S. A. Wells and R.A. Gutman: Severe osteomalacia with Hypercalcemia following subtotal parathyroidectomy, Kidney Int.,16: 952, 1979.
- 203.- Lefavour, G. S., J. M. Brensilver, J. C. Pierce, and S. Cortell: Persistent hypophosphatemia following parathyroidectomy in end-stage renal disease. Clin. Nephrol., 13:40, 1980.

- 204.- Jhonson, J. M., R. S. Hattner, C. L. Hampers , D. S. Bernstein, J. P. Merrill, and L. M. Sherwood: Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure, effects of renal homotransplantation, J. A. M. A., 215: 478, 1971.
- 205.- Cerrilli, J., J. G. Limbert, T. E. Ferris, M. Tzagouris: Subtotal parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism thirty-two months after renal transplantation, Am. J. Surg., 125:636, 1973.
- 206.- Christensen, M. S., and H. E. Nielsen: Parathyroid function after renal transplantation: Interrelationships between renal function, serum calcium and serum PTH in normocalcemic long-term survivors, Clin. Nephrol., 8,5:472, 1977.
- 207.- Bernheim, J., J. L. Touraine, M. Labeeuw, N. Pozet, and J. Traeger: Blood parathormone levels and sensitivity of parathyroid glands to hypercalcemia after successful renal transplantation. Proc. EDTA, pag. 477, 1975.
- 208.- Dominguez, J. M., C. A. Mantellen, J. E. Rudo, J. A. Bercat, and M. E. Molins: Tertiary hyperparathyroidism disguised after renal transplantation, Am. J. Med., 49:424, 1970.

- 209.- Grimelins, L., H. Johansson, B. Lindquist, and L. Wibell: Tertiary hyperparathyroidism occurring a renal transplantation programme: Report and discussion of three cases, J. Pathol., 108:23, 1972.
- 210.- Jowsey, J., and P. Balasabramamian: Effect of phosphate supplements on soft tissue calcification and bone turnover, Clin. Sci., 42:289, 1972.
- 211.- Willians, G.A., E. N. Bowser, and G. K. Hargis: effects of glucocorticoids on fuction of the parathyroid glands in amn, Clin. Res., 20:780, 1972.
- 212.- Mayer, G. P., J. A. Keaton, J. G. Hurst, and J. F. Habener: Effects of plasma calcium concentration on the relative proportion of hormone and carboxyl fragment in parathyroid venous blood. Abstracta of the 59th Annual Meeting of the Endocrine Society, Chicago II, 234, 1977.